MONOGRAPHIE DE PRODUIT

# F NUVARING®

Anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol
(11,4 mg/2,6 mg) diffusant
120 µg d'étonogestrel/15 µg d'éthinylestradiol par jour

Anneau vaginal contraceptif

À USAGE VAGINAL SEULEMENT

**Merck Canada Inc.**
16750, route Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9H 4M7
Canada

Date de révision :
Le 12 mai 2014

**Numéro de la demande :** 171961

## Table des matières

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ** ..... 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT ..... 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE ..... 3
CONTRE-INDICATIONS ..... 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ..... 4
EFFETS INDÉSIRABLES ..... 14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ..... 20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ..... 27
SURDOSAGE ..... 31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ..... 32
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE ..... 35
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION ..... 35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..... 35

**PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES** ..... 36

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES ..... 36
ÉTUDES CLINIQUES ..... 38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE ..... 46
TOXICOLOGIE ..... 47
RÉFÉRENCES ..... 50

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR** ..... 53

# NUVARING®

Anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/ teneur | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique |
|---|---|---|
| Vaginale | Anneau vaginal à libération lente/11,4 mg d'étonogestrel et 2,6 mg d'éthinylestradiol (120 µg d'étonogestrel et 15 µg d'éthinylestradiol par jour) | Copolymères d'éthylène-acétate de vinyle *Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.* |

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NuvaRing® (anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol) est indiqué pour :

- la prévention de la grossesse

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de NuvaRing® n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans. L'utilisation de ce produit avant l'apparition des premières règles n'est pas indiquée.

### CONTRE-INDICATIONS

NuvaRing® ne doit pas être utilisé en présence de l'une ou l'autre des conditions énumérées ci-dessous. Si l'une de ces conditions apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de NuvaRing®, l'anneau doit être retiré immédiatement.

- Épisode actuel ou antécédents de thrombose veineuse, avec ou sans embolie pulmonaire.
- Épisode actuel ou antécédents de thrombose artérielle (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) ou prodrome de thrombose (p. ex., angine de poitrine ou accident ischémique transitoire).
- Cardiopathie valvulaire accompagnée de complications.
- Facteur de risque important ou multiples facteurs de risque de thrombose artérielle ou veineuse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système cardiovasculaire** et **Fonction hématologique**).

- Hypertension grave (valeurs persistantes ≥ 160/110 mmHg).
- Prédisposition connue à la thrombose veineuse ou artérielle, avec ou sans composante héréditaire, telle que la résistance à la protéine C activée (y compris la mutation du facteur V de Leiden), le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S, l'hyperhomocystéinémie et la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant circulant de type lupique).
- Dyslipoprotéinémie grave.
- Tabagisme chez les patientes de plus de 35 ans.
- Diabète sucré avec atteinte vasculaire.
- Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Généralités**).
- Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux.
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave.
- Épisode actuel ou antécédents de maladie hépatique grave, tant et aussi longtemps que les paramètres hépatiques ne sont pas revenus à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeur hépatique (bénigne ou maligne).
- Affection maligne connue ou soupçonnée des organes génitaux ou des seins, en cas de sensibilité aux stéroïdes sexuels.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Grossesse établie ou soupçonnée.
- Hypersensibilité à NuvaRing®, à l'un des ingrédients qui entrent dans sa formulation, ou à des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes**

Le tabagisme augmente le risque d'événements cardiovasculaires graves associés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC). Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement à partir de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les CHC, y compris NuvaRing®, ne doivent pas être utilisés chez les femmes qui ont plus de 35 ans et qui fument (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système cardiovasculaire**).

Les femmes doivent être informées que NuvaRing® **NE LES PROTÉGERA PAS** contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris l'infection par le VIH (le SIDA). Pour se protéger contre les IST, il faut utiliser des préservatifs en latex ou en polyuréthanne **EN MÊME TEMPS QUE** NuvaRing®.

## Généralités

**Interrompre la médication dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :**

A. **Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, trouble vasculaire cérébral, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.

B. **États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire**, p. ex. immobilisation après un accident ou alitement par suite d'une longue maladie. D'autres méthodes non hormonales de contraception devraient être utilisées jusqu'à la reprise des activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir **Considérations périopératoires**.

C. **Troubles visuels, partiels ou complets.**

D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**

E. **Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation des céphalées migraineuses.**

F **Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie**, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Tableau 4, Anticonvulsivants.

NuvaRing® et les autres contraceptifs qui contiennent un œstrogène et un progestatif sont appelés des contraceptifs hormonaux combinés. La plupart des mises en garde ci-dessous sont fondées sur des données obtenues à partir d'une voie d'administration orale.

L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés est associée à une augmentation du risque de plusieurs maladies graves, y compris l'infarctus du myocarde, la thromboembolie et l'accident vasculaire cérébral, bien que le risque de morbidité grave ou de mortalité demeure faible chez les femmes en bonne santé sans facteurs de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente de manière significative en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Le risque excédentaire de thromboembolie veineuse (TEV) est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation chez les femmes qui ont recours à un CHC. Les autres problèmes médicaux qui ont été associés à des effets indésirables circulatoires comprennent le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

La survenue ou l'aggravation des troubles suivants a été signalée en cas de grossesse et d'utilisation d'un CHC, bien qu'aucune association directe avec les CHC n'ait pu être nettement établie : porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestationis et perte de l'audition causée par une otospongiose.

En présence de l'un des troubles/facteurs de risque énumérés ci-dessous, on doit soupeser les bienfaits de l'utilisation de NuvaRing® en regard des risques potentiels pour chaque femme et en discuter avec la patiente avant qu'elle ne décide de l'utiliser. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la patiente doit communiquer avec son médecin. Le médecin décidera alors s'il faut cesser d'utiliser NuvaRing®.

## Carcinogenèse et mutagenèse

### *Cancer du sein*

L'âge et les antécédents familiaux constituent les facteurs de risque les plus importants dans la survenue du cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes de femmes reconnus comme étant à risque élevé pour le cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date (plus de 8 ans) des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) et celles qui en ont commencé l'utilisation à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'usage des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Étant donné que toute augmentation potentielle du risque lié à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

Les femmes qui reçoivent des contraceptifs hormonaux combinés (comme NuvaRing®) devraient être instruites sur la façon de pratiquer l'auto-examen des seins. Elles devraient prévenir leur médecin dès qu'elles détectent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car si un cancer du sein apparaît, les médicaments contenant un œstrogène peuvent provoquer une progression rapide du cancer.

### *Cancer du col utérin*

Une infection persistante par le virus du papillome humain (VPH) est considérée comme le facteur de risque le plus important du cancer du col de l'utérus. Certaines études épidémiologiques ont montré que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux combinés peut contribuer davantage à l'augmentation de ce risque, mais il existe une controverse quant au degré de pertinence de ces résultats, du fait d'une possible confusion liée à d'autres facteurs, comme un biais attribuable à l'examen systématique du col de l'utérus et au comportement sexuel. On ne sait pas dans quelle mesure cet effet est lié à NuvaRing®.

### *Carcinome hépatocellulaire*

Des études ont montré que les utilisatrices de longue date (> 8 ans) de CHC courent un risque accru de carcinome hépatocellulaire. Cependant, le risque attribuable de cancer du foie chez les utilisatrices de CHC est de moins de un cas par million d'utilisatrices.

## Système cardiovasculaire

### *Facteurs prédisposant à la coronaropathie*

Le tabagisme augmente les risques d'effets indésirables cardiovasculaires graves et de mortalité. Les contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) augmentent ce risque, particulièrement chez les femmes de plus de 35 ans, et le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les CHC, y compris NuvaRing®, ne doivent pas être utilisés chez les femmes qui ont plus de 35 ans et qui fument.

Des données scientifiques convaincantes permettent d'établir à 35 ans la limite supérieure d'âge pour l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés chez les fumeuses.

D'autres femmes présentent, indépendamment du tabagisme, un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Ce sont les femmes atteintes de diabète, d'hypertension ou d'anomalies du métabolisme des lipides, ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ignore si les contraceptifs hormonaux combinés augmentent ce risque.

Chez les femmes à faible risque et non-fumeuses, quel que soit leur âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés l'emportent sur les risques cardiovasculaires, liés aux préparations à faible teneur hormonale.

Par conséquent, on peut prescrire à ces femmes des contraceptifs hormonaux combinés jusqu'à l'âge de la ménopause.

***Hypertension***

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®), mais seulement si elles sont sous étroite surveillance médicale. Si au cours du traitement, il survient une élévation significative de la tension artérielle chez une femme dont la tension artérielle initiale était normale ou chez une femme initialement hypertendue, il faut interrompre le traitement.

**Système endocrinien/métabolisme**

***Diabète***

Les contraceptifs hormonaux combinés actuels à faible dose (y compris NuvaRing®) n'exercent qu'un effet minimal sur le métabolisme des glucides. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes prédisposées au diabète qui peuvent bénéficier d'une surveillance médicale étroite pourraient utiliser les contraceptifs hormonaux combinés. Les jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien maîtrisée, qui ne souffrent pas d'hypertension ni d'autres atteintes vasculaires, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles font usage de contraceptifs hormonaux combinés.

***Lipides et autres effets métaboliques***

Une petite proportion de femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés présenteront des variations défavorables des paramètres lipidiques. Une méthode contraceptive de rechange doit être utilisée chez les femmes présentant une dyslipidémie non maîtrisée (voir également **CONTRE-INDICATIONS**). Une augmentation du taux plasmatique de triglycérides peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

**Appareil gastro-intestinal**

Une aggravation de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse a été rapportée en association avec l'emploi de contraceptifs hormonaux.

**Appareil génito-urinaire**

Une patiente qui présente l'un ou l'autre des troubles suivants pourrait ne pas être en mesure d'insérer NuvaRing® correctement ou perdre l'anneau : prolapsus du col de l'utérus, cystocèle et/ou rectocèle et constipation grave ou chronique.

Au cours de l'utilisation de NuvaRing®, des vaginites occasionnelles sont possibles. Rien n'indique que le traitement de la vaginite affecte l'efficacité de NuvaRing® ni que l'utilisation de NuvaRing® affecte au traitement de la vaginite (voir **Interactions médicament-médicament**).

***Saignement vaginal***

Les saignements vaginaux irréguliers persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour exclure une affection sous-jacente.

NuvaRing® pourrait ne pas convenir aux femmes ayant des affections qui rendent le vagin plus susceptible à des irritations ou à des ulcérations. Dans certains cas, du tissu vaginal (fibreux) pourrait se former autour de l'anneau nécessitant son retrait par un professionnel de la santé.

***Urètre***

Dans de très rares cas, il a été rapporté que NuvaRing® a été inséré par inadvertance dans l'urètre et s'est possiblement retrouvé dans la vessie. Les professionnels de la santé devraient vérifier l'éventualité d'une mauvaise insertion de l'anneau dans l'urètre ou dans la vessie, chez les utilisatrices qui se présentent avec des symptômes urinaires persistants, ou qui sont incapables de localiser l'anneau.

***Rupture de l'anneau***

Dans de rares cas, on a signalé la rupture de NuvaRing® au niveau de la soudure de l'anneau. Le cœur de NuvaRing® étant solide, son contenu demeure intact et il est peu probable qu'il se produise une libération d'hormones. En cas de rupture de l'anneau, son expulsion (sortie hors du vagin) risque de se produire (voir « **Expulsion** »). Si une femme découvre que son anneau NuvaRing® s'est rompu, elle devrait mettre l'anneau au rebut, et le remplacer par un nouvel anneau.

***Fibromes***

Les femmes ayant des fibromes (léiomyomes) doivent être surveillées de près. Une augmentation soudaine de la taille des fibromes, une douleur et une sensibilité au toucher nécessitent l'interruption du traitement aux contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®).

**Fonction hématologique**

Comparativement à ce qui a été observé chez les non-utilisatrices, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) a été associée à un risque accru de thromboses veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), de thromboses artérielles et de complications liées à ces dernières. Ces affections peuvent parfois être fatales.

**NuvaRing® étant un contraceptif avec une voie d'administration vaginale libérant de l'éthinylestradiol et de l'étonogestrel (le métabolite biologique actif du désogestrel), il convient de noter ce qui suit :**

- Comparativement à la non-utilisation, l'emploi de tout CHC comporte un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV). Le risque excédentaire de thromboembolie veineuse est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation chez les femmes qui ont recours à un CHC. Les données issues d'une étude prospective de cohorte de grande envergure, qui visait à évaluer l'innocuité de divers contraceptifs oraux combinés (COC) chez de nouvelles utilisatrices, donnent à penser que ce risque accru, comparativement à celui observé chez les non-utilisatrices, est le plus important au cours des 6 premiers mois d'utilisation d'un contraceptif oral combiné et qu'il est présent chez les femmes qui prennent un COC pour la première fois ou qui recommencent à prendre celui-ci ou un autre COC (après un intervalle sans pilule de 4 semaines ou plus). Le risque accru de thromboembolie veineuse observé est deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés que chez les non-utilisatrices qui ne sont pas enceintes, et reste inférieur au risque de thromboembolie veineuse associé à la grossesse et à l'accouchement.

  Le risque de subir une thromboembolie veineuse chez les utilisatrices de CHC est de 3 à 12 par 10 000 femmes-années, tandis qu'il est de 1 à 5 par 10 000 femmes-années chez les non-utilisatrices.

- Plusieurs études épidémiologiques indiquent que les contraceptifs oraux de troisième génération, incluant ceux contenant le désogestrel (l'étonogestrel, le progestatif libéré par NuvaRing®, est le métabolite biologiquement actif du désogestrel), entraînent un plus grand risque de thromboembolie veineuse que certains contraceptifs oraux de deuxième génération. Ces études indiquent un risque environ deux fois plus élevé, ce qui correspond à 1 ou 2 cas de thromboembolie veineuse pour un taux d'utilisation de 10 000 femmes-années. Cependant, des données provenant d'études supplémentaires n'ont pas démontré cette différence au niveau du risque. Notons toutefois que les thromboembolies veineuses sont rares chez les utilisatrices de contraceptifs oraux.

- Les facteurs de risque connus de thromboembolie veineuse comprennent le tabagisme, l'obésité et les antécédents familiaux de TEV, auxquels s'ajoutent d'autres facteurs qui constituent des contre-indications à l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La thromboembolie veineuse est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

- Le risque accru de thromboembolie veineuse associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés diminue graduellement après leur abandon.

Trois études épidémiologiques ont comparé le risque de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices de NuvaRing® et les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Une étude de cohorte prospective de grande envergure, financée par un commanditaire, a démontré que la fréquence des diagnostics de thromboembolie veineuse était estimée à 8,3 événements par 10 000 femmes-années chez les nouvelles utilisatrices de NuvaRing®, comparativement à 7,8 événements par 10 000 femmes-années chez les nouvelles utilisatrices de contraceptifs oraux

combinés à base de lévonorgestrel (LNG). Cette étude a aussi rapporté une incidence de thromboembolie veineuse de 5,0 événements par 10 000 femmes-années chez les non-utilisatrices de contraceptifs oraux combinés qui n'étaient pas enceintes et de 29,0 événements par 10 000 femmes-années chez les femmes enceintes ou en post-partum[6].

Une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis a rapporté des taux d'incidence de thromboembolie veineuse de 11,91 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices de NuvaRing® (y compris les nouvelles utilisatrices et les utilisatrices constantes) et de 6,64 événements par 10 000 femmes-années chez l'ensemble des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés à base de LNG[8]. Dans la même étude, les taux d'incidence correspondants chez les nouvelles utilisatrices étaient de 11,35 et 9,21 événements par 10 000 femmes-années pour NuvaRing® et les contraceptifs oraux combinés à base de LNG, respectivement[27].

Une deuxième étude de cohorte rétrospective réalisée à l'aide des données du registre national du Danemark a rapporté une incidence de thromboembolie veineuse de 7,8 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices de NuvaRing® et de 6,2 événements par 10 000 femmes-années chez l'ensemble des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés à base de LNG. Les nouvelles utilisatrices n'ont pas fait l'objet d'une analyse dans le cadre de cette étude[18].

Les études épidémiologiques comportent des problèmes méthodologiques intrinsèques qui rendent l'interprétation des résultats difficile[6,8,18,27]. À la lumière des résultats obtenus dans les études épidémiologiques portant sur les nouvelles utilisatrices et les utilisatrices constantes de contraceptifs hormonaux combinés, les médecins prescripteurs doivent tenir compte des avantages et des risques chez divers types de patientes, selon le risque de thromboembolie veineuse (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Études épidémiologiques de cohorte menées après la commercialisation du produit**).

On doit recommander aux femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés de communiquer avec leur médecin en présence de symptômes possibles de thrombose. En cas de thrombose soupçonnée ou établie, il faut cesser l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés. Une méthode de contraception adéquate doit être adoptée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (anticoagulants coumariniques).

**Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

***Ictère***

Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholostatique durant la grossesse, les contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) devraient être prescrits avec beaucoup de précautions et dans le cadre d'une étroite surveillance.

L'apparition d'un prurit généralisé grave ou d'un ictère requiert d'interrompre l'utilisation du produit jusqu'à ce que le problème soit résolu.

Si l'ictère s'avère de type cholostatique, il ne faut pas recommencer l'usage des contraceptifs hormonaux combinés. Chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir; une incidence accrue de calculs biliaires a été rapportée.

***Nodules hépatiques***

Des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout après un usage prolongé des contraceptifs hormonaux combinés. Bien qu'extrêmement rares, ces nodules ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une masse abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

**Système immunitaire**

***Angiœdème***

Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer l'apparition de symptômes d'angiœdème ou les exacerber, en particulier chez les femmes atteintes de la forme héréditaire de cette maladie.

**Système nerveux**

***Migraine et céphalée***

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle, récurrente, persistante ou intense, requièrent l'interruption de la prise de contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) ainsi qu'une évaluation des causes. Les femmes présentant des migraines et qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés peuvent présenter un risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Troubles ophtalmiques**

***Troubles oculaires***

Les femmes enceintes ou qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) peuvent présenter un œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vision et modifier la tolérance à l'égard des lentilles de contact, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne causent pas de troubles habituellement. En présence de changements de la vision ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles de contact, leur port pourrait être arrêté temporairement ou de façon permanente.

***Lésions oculaires***

Des rapports cliniques ont fait état de cas de thrombose rétinienne associée à l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés. Les contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) doivent être arrêtés dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes : perte transitoire, partielle ou complète de la vue de cause inconnue; apparition d'une proptose ou d'une diplopie; œdème papillaire ou lésions vasculaires à la rétine. Des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées doivent être prises immédiatement.

## Considérations périopératoires

### *Complications thromboemboliques postchirurgicales*

Après une chirurgie majeure, il existe un risque élevé de complications thromboemboliques postchirurgicales chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®). Il faudrait, si possible, interrompre l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale **MAJEURE**. Après l'intervention chirurgicale, le retour aux contraceptifs hormonaux combinés ne devrait pas se faire avant la première menstruation qui suit la sortie de la patiente de l'hôpital.

## Troubles psychiatriques

### *Troubles de l'émotivité*

Les femmes ayant des antécédents de troubles émotifs, surtout de type dépressif, pourraient être plus sujettes à des rechutes si elles prennent des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®). Dans les cas de rechute grave, le recours à une méthode alternative de contraception devrait aider à déterminer l'existence d'un rapport de causalité. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs hormonaux combinés, allant de l'atténuation des symptômes à leur aggravation.

## Fonction sexuelle/reproduction

### *Retour à la fécondité*

Après l'arrêt des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®), la conception devrait être différée au moins jusqu'à ce qu'un cycle menstruel normal soit survenu spontanément, afin de pouvoir dater le début de la grossesse. Durant cette période, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

### *Aménorrhée*

Certaines femmes peuvent ne présenter aucun saignement de retrait pendant la période sans anneau. Si NuvaRing® a été utilisé conformément aux instructions, une grossesse est improbable. Cependant, si NuvaRing® n'a pas été utilisé conformément aux instructions avant le premier saignement de retrait non constaté, ou si aucun saignement de retrait n'est constaté pour deux périodes sans anneau, il faut exclure l'éventualité d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation de NuvaRing®.

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycle menstruel irrégulier pourraient continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après l'interruption du traitement à base d'œstro-progestatifs.

L'aménorrhée, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, qui persiste pendant six mois ou plus, après l'interruption du traitement, nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

### *Diminution de l'efficacité*

La non-observance du traitement ou la prise concomitante d'autres médicaments peuvent diminuer l'efficacité de NuvaRing® (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### Peau

Un chloasma peut parfois survenir, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devraient éviter l'exposition au soleil ou aux ultraviolets quand elles utilisent NuvaRing®.

### Populations particulières

***Femmes enceintes :*** Les femmes enceintes ne devraient pas prendre de contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®). Toutefois, si la conception survient au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, il n'y a pas de données concluantes indiquant que les œstrogènes et les progestatifs contenus dans les contraceptifs hormonaux combinés affecteront le développement du fœtus.

Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des études cliniques : Très limité : Cas particuliers seulement.

***Femmes qui allaitent :*** Les effets de NuvaRing® chez les femmes qui allaitent n'ont pas été évalués et ne sont pas connus. Chez la femme qui allaite, l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés provoque l'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité. Il semble qu'il n'y ait pas d'effet sur la qualité ni la quantité du lait maternel, lorsque l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés commence après le début de la lactation. Rien n'indique que les contraceptifs hormonaux combinés à faible teneur hormonale soient néfastes pour le nourrisson allaité. Toutefois, l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) devrait être déconseillée chez les femmes qui allaitent tant que l'enfant n'aura pas été sevré; elles devraient recourir à d'autres méthodes de contraception.

### *Risque pour le partenaire*

Le degré d'exposition et le rôle pharmacologique éventuel de l'exposition du partenaire sexuel de sexe masculin à l'éthinylestradiol et à l'étonogestrel par suite d'absorption au niveau du pénis n'ont pas été déterminés.

### Surveillance et analyses de laboratoire

### *Examen physique et suivi*

Avant toute utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®), il faut effectuer une anamnèse et un examen physique complet, y compris une mesure de la tension

artérielle. Les seins, le foie, les membres et les organes reproducteurs doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou devrait être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu trois mois après le début de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés. Par la suite, un des bilans devrait être effectué au moins une fois par an, ou plus fréquemment si nécessaire. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables

Une augmentation du risque de survenue des effets indésirables graves indiqués ci-dessous, a été associée à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) :

- Thromboembolie veineuse et artérielle
- Thrombophlébite
- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique
- Lésions neuro-oculaires, p. ex. thrombose rétinienne
- Infarctus du myocarde
- Thrombose cérébrale
- Hémorragie cérébrale
- Hypertension
- Tumeurs bénignes et malignes du foie
- Affection de la vésicule biliaire
- Anomalies congénitales

Les effets indésirables suivants ont également été signalés chez les femmes prenant des contraceptifs hormonaux combinés :

Les nausées et les vomissements, effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 % ou moins des femmes au cours du premier cycle. En règle générale, les autres effets indésirables surviennent moins fréquemment ou occasionnellement et comprennent :

- troubles gastro-intestinaux (crampes abdominales et ballonnements)
- pertes sanguines intermenstruelles
- saignements légers
- modification du flux menstruel
- dysménorrhée
- aménorrhée pendant et après le traitement
- infécondité temporaire à l'arrêt du traitement
- œdème
- chloasme ou mélasme parfois persistant
- changements au niveau des seins : sensibilité, augmentation de volume et sécrétion
- gain (5 %) ou perte (0,1 %) de poids

- hyperplasie endocervicale
- lactation réduite si contraception orale dès le postpartum
- ictère cholostatique
- migraines
- augmentation du volume des léiomyomes utérins
- éruptions cutanées allergiques
- dépression
- diminution de la tolérance aux glucides
- candidose vaginale
- sensation rappelant le syndrome prémenstruel
- intolérance aux lentilles de contact
- modification de la courbure de la cornée (accentuation)
- cataracte
- névrite optique
- thrombose rétinienne
- changements de la libido
- chorée
- augmentation ou diminution de l'appétit
- symptômes apparentés à la cystite
- rhinite
- céphalées
- nervosité
- étourdissements
- hirsutisme
- perte de cheveux
- érythème multiforme
- érythème noueux
- éruption hémorragique
- vaginite
- porphyrie
- altération de la fonction rénale
- maladie de Raynaud
- troubles auditifs
- syndrome hémolytique et urémique
- pancréatite

**Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

Les effets indésirables associés au traitement les plus fréquemment observés au cours des deux études cliniques pivots contrôlées étaient des céphalées, des vaginites et de la leucorrhée (voir le tableau 1). Ces effets indésirables et l'incidence de l'acné, des seins sensibles et des nausées, qui sont typiques des contraceptifs, étaient faibles.

**Tableau 1 – Effets indésirables liés au traitement signalés chez ≥ 1 % des sujets au cours des études cliniques pivots**

| Classe d'organes | Effet indésirable | N* | % |
|---|---|---|---|
| **Affections de la peau et des annexes cutanées** | Acné | 46 | 2,0 |
| **Affections du système nerveux central et périphérique** | Céphalées | 135 | 5,8 |
| | Migraine | 24 | 1,0 |
| **Troubles psychiatriques** | Instabilité émotionnelle | 64 | 2,8 |
| | Diminution de la libido | 31 | 1,3 |
| | Dépression | 33 | 1,4 |
| **Affections de l'appareil gastro-intestinal** | Nausées | 74 | 3,2 |
| | Douleurs abdominales | 24 | 1,0 |
| **Troubles métaboliques et nutritionnels** | Gain pondéral | 93 | 4,0 |
| **Troubles de l'appareil reproducteur féminin** | Vaginite | 130 | 5,6 |
| | Leucorrhée | 111 | 4,8 |
| | Problèmes liés au dispositif | 103 | 4,4 |
| | Douleurs mammaires chez la femme | 61 | 2,6 |
| | Dysménorrhée | 60 | 2,6 |
| | Inconfort vaginal | 56 | 2,4 |
| | Douleurs abdominales (gynécologiques) | **36** | **1,6** |

* Total n = 2 322 sujets

La cytologie du col utérin a été évaluée chez 2 039 femmes pendant le traitement avec NuvaRing®. Pour la majorité des sujets, le résultat du frottis cervical donnait des lésions de stade I lors de l'examen initial et de la dernière évaluation. Un petit nombre de sujets étaient passés d'un résultat normal (stade I, IIa ou IIb) à l'examen initial, à un résultat de lésions de stade III ou IIIa à la dernière évaluation (n = 33, 1,3 %). Des changements cliniquement significatifs particulièrement notables se sont produits chez sept sujets avec un résultat au test Pap montrant des lésions de stade I lors de l'examen initial à des lésions de stade IIIb/IV (SIL de haut degré) à la dernière évaluation. En résumé, la modification des résultats de la cytologie du col utérin d'un stade normal à un stade anormal s'est produite chez un faible pourcentage de sujets.

Dans des études métaboliques comparatives, l'incidence des effets indésirables était similaire dans le groupe NuvaRing® et dans celui recevant le contraceptif oral à base de lévonorgestrel/éthinylestradiol (CO LNG/EE), soit respectivement 57,9 % et 54,0 %. L'incidence d'effets indésirables liés au médicament était plus élevée dans le groupe NuvaRing® que dans le

groupe CO LNG/EE (respectivement 33,9 % et 24,6 %), en partie à cause des effets indésirables liés au dispositif et l'inconfort vaginal qui n'ont été rapportés qu'avec NuvaRing®. Les examens médicaux et gynécologiques effectués avant et après les études ne démontrent aucune modification cliniquement pertinente d'un groupe à l'autre. La fréquence cardiaque et la tension artérielle n'ont pas changé de manière significative par rapport à la valeur initiale dans les deux groupes. En général, la tolérabilité des deux contraceptifs était bonne (voir le tableau 2).

**Tableau 2 – Effets indésirables (au moins possiblement liés) se produisant dans ≥ 2 % des sujets – Études métaboliques comparatives (NuvaRing® n = 121; contraceptifs oraux combinés [COC] n = 126)**

| **Effet indésirable** | **NuvaRing®<br>n (%)** | **COC<br>n (%)** |
|---|---|---|
| Acné | 2 (1,7) | 3 (2,4) |
| Sensibilité des seins | 5 (4,1) | 5 (4,0) |
| Baisse de la libido | 10 (8,3) | 0 (0,0) |
| Dépression | 0 (0,0) | 6 (4,8) |
| Effets liés au dispositif[1] | 3 (2,5) | s. o.[2] |
| Céphalées | 4 (3,3) | 3 (2,4) |
| Leucorrhées | 3 (2,5) | 0 (0,0) |
| Nausées | 6 (5,0) | 4 (3,2) |
| Nervosité | 3 (2,5) | 2 (1,6) |
| Gain pondéral | 4 (3,3) | 2 (1,6) |
| Inconfort vaginal | 3 (2,5) | 0 (0,0) |
| Vaginite | 5 (4,1) | 2 (1,6) |

[1] Y compris la sensation d'avoir un corps étranger, des problèmes coïtaux et l'expulsion (termes de l'OMS)
[2] s. o. = Sans objet

**<u>Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %; au moins possiblement liés)</u>**

Les autres effets indésirables rares observés au cours des études cliniques étaient les suivants :

*Peau et structures cutanées :* alopécie, dermatites fongiques, eczéma, réactions de photosensibilité, pigmentation anormale, prurit, prurit génital, éruptions cutanées, éruptions maculopapuleuses, séborrhée, décoloration cutanée, troubles cutanés, sécheresse cutanée

*Troubles de l'appareil musculosquelettique :* arthralgie, faiblesse musculaire

*Troubles du système nerveux central et périphérique :* aphasie, crampes dans les jambes, étourdissements, dysesthésie, hypoesthésie, migraine aggravée, paresthésie, vertige

*Troubles de la vision :* conjonctivite, vision anormale

*Troubles psychiatriques :* réaction agressive, agitation, anorexie, anxiété, apathie, augmentation de l'appétit, trouble de la concentration, dépression aggravée, hallucination, insomnie, augmentation de la libido, nervosité

*Troubles de l'appareil gastro-intestinal :* trouble au niveau de l'anus, troubles du transit intestinal, colite ulcéreuse aggravée, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulences, hémorroïdes, affection rectale, ténesme, vomissements

*Troubles du foie et des voies biliaires :* cholélithiase, hausse de l'ASAT (SGOT)

*Troubles métaboliques et nutritionnels :* déshydratation, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, œdème généralisé, xérophtalmie

*Troubles endocriniens :* augmentation des œstrogènes, augmentation des glucocorticoïdes, hypothyroïdie

*Troubles cardiovasculaires, généraux :* hypertension, hypotension, troubles d'origine œdémateuse

*Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques :* palpitations

*Troubles vasculaires (non cardiaques) :* thrombophlébite, thrombophlébite profonde, thrombophlébite superficielle

*Troubles de l'appareil respiratoire :* asthme, dyspnée, rhinite

*Troubles des globules rouges :* anémie

*Atteintes des plaquettes, saignement et coagulation :* hématome, purpura

*Troubles de l'appareil urinaire :* inconfort vésical, cystite, dysurie, fréquence mictionnelle, urgence mictionnelle, strangurie, incontinence urinaire, infection urinaire

*Affections de l'appareil reproducteur masculin :* problèmes liés au dispositif, troubles péniens, y compris douleur, éruption cutanée, ecchymose, éraflures

*Affections de l'appareil reproducteur féminin :* aménorrhée, saignements irréguliers, gonflement mammaire, dysplasie cervicale, cervicite, lésion du col de l'utérus, ectopie, endométrite, lactation non puerpérale, mastite, troubles ovariens, masse ovarienne, douleurs ovariennes, inflammation pelvienne, tension prémenstruelle, troubles utérins SAS, inconfort vulvaire, troubles vulvaires

*Néoplasme :* fibroadénome mammaire, tumeur mammaire bénigne de la femme, test positif du frottis cervical, polype du col de l'utérus, hémangiome acquis, kyste ovarien, fibrome utérin, tumeur vaginale bénigne

*Organisme entier :* distension abdominale, réaction allergique, asthénie, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, fatigue, bouffées de chaleur, symptômes pseudo-grippaux, douleurs des jambes, malaise, œdème, œdème périphérique, douleur, sensation de changement de température

*Réactions locales :* nodules cutanés

*Troubles du système immunitaire :* infection virale

*Termes secondaires :* lésion de stade II au test du frottis cervical de PAP

*Classe d'appareils et d'organes indéfinis :* lésion de stade II au frottis cervical de PAP

**Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Dans l'ensemble, les données de pharmacovigilance concordent avec les attentes et les conclusions fondées sur le programme de développement clinique, sauf certains rapports inattendus concernant des cas de rupture d'anneau (< 0,005 %, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil génito-urinaire**).

**Études épidémiologiques de cohorte menées après la commercialisation du produit**

Les utilisatrices de NuvaRing® ont présenté un risque de thromboembolie veineuse semblable à celui des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (voir le tableau ci-dessous pour connaître les rapports des risques instantanés ajustés). L'étude TASC (*Transatlantic Active Surveillance on Cardiovascular Safety of NuvaRing®*), une étude d'observation prospective de grande envergure, a évalué le risque de thromboembolie veineuse chez les nouvelles utilisatrices de NuvaRing® et de contraceptifs oraux combinés provenant d'une population représentative des utilisatrices régulières dans la vraie vie. Les participantes ont fait l'objet d'un suivi sur une période de 24 à 48 mois. Les résultats ont démontré un risque comparable de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices de NuvaRing® (incidence de TEV de 8,3 événements par 10 000 femmes-années) et les utilisatrices de COC (incidence de TEV de 9,2 événements par 10 000 femmes-années). Chez les utilisatrices de COC à base de lévonorgestrel (LNG), l'incidence de TEV était de 7,8 événements par 10 000 femmes-années. Enfin, l'incidence de TEV était de 5,0 événements par 10 000 femmes-années chez les non-utilisatrices de contraceptifs oraux combinés qui n'étaient pas enceintes et de 29,0 événements par 10 000 femmes-années chez les femmes enceintes ou en post-partum[6].

Une étude de cohorte rétrospective réalisée à l'aide de données tirées de 4 régimes de soins de santé aux États-Unis (« étude financée par la FDA ») a rapporté des taux d'incidence de thromboembolie veineuse de 11,91 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices de NuvaRing® (y compris les nouvelles utilisatrices et les utilisatrices constantes) et de 6,64 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés à base de LNG[8]. Dans la même étude, les taux d'incidence correspondants chez les nouvelles utilisatrices étaient de 11,35 et 9,21 événements par 10 000 femmes-années pour NuvaRing® et les contraceptifs oraux combinés à base de LNG, respectivement[27].

Une deuxième étude de cohorte rétrospective réalisée à l'aide des données du registre national du Danemark a rapporté une incidence de thromboembolie veineuse de 7,8 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices de NuvaRing® et de 6,2 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés à base de LNG. Les nouvelles utilisatrices n'ont pas fait l'objet d'une analyse dans le cadre de cette étude[18].

**Tableau 3 – Estimation (rapport de risque instantané ou ratio du taux) du risque de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices de NuvaRing® versus les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC)**

| Étude épidémiologique | Produit(s) de comparaison | Rapport de Risque instantané (HR) (IC à 95 %) Nouvelles utilisatrices | Rapport de Risque instantané (HR) ou ratio des taux (RT) (IC à 95 %) Toutes les utilisatrices |
|---|---|---|---|
| **TASC[6]** | Tous les COC offerts pendant la durée de l'étude* | HR† : 0,8 (0,5 à 1,5) | n.d. |
| | Tous les COC offerts, sauf les CO à base de désogestrel, de gestodène ou de drospirénone | HR† : 0,9 (0,4 à 2,0) | |
| **Étude financée par la FDA[8]** | COC offerts pendant la durée de l'étude§ | HR¶ : 1,09 (0,55 à 2,16) | HR¶ : 1,56 (1,02 à 2,37) |
| | COC à base de LNG/ d'éthinylestradiol à 0,03 mg | HR¶ : 0,96 (0,47 à 1,95) | HR¶ : 1,28 (0,83 à 1,99) |
| **Étude danoise[18]** | COC à base de LNG/ d'éthinylestradiol à raison de 0,03 à 0,04 mg | n.d. | RT¥ : 1,9 (1,34 à 2,7) |

* Comprennent les COC à faible dose contenant les progestatifs suivants : acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, désogestrel, diénogest, drospirénone, diacétate d'éthynodiol, gestodène, lévonorgestrel, noréthindrone, norgestimate ou norgestrel.

† Ajusté en fonction de l'âge, de l'IMC, de la durée d'utilisation et des antécédents de TEV

§ Comprennent les COC à faible dose contenant les progestatifs suivants : norgestimate, noréthindrone ou lévonorgestrel.

¶ Ajusté en fonction de l'âge, du lieu et de l'année d'inscription à l'étude.

¥ Ajusté en fonction de l'âge, de l'année civile et du niveau de scolarité.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'administration simultanée de contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing® [anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol]) et d'autres médicaments peut modifier la réponse prévue pour chacun des médicaments (voir les tableaux 4 et 5). Une réduction de l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) est plus susceptible de se produire avec les préparations à faible teneur hormonale. Ceci peut donner lieu à une grossesse non désirée ou à une métrorragie. Il est important de vérifier tous les médicaments, délivrés sur ordonnance ou non, que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®).

**Tableau 4 – Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés (CHC)**

| Classe du composé | Médicament | Mécanisme proposé | Traitement proposé |
|---|---|---|---|
| Anticonvulsivants | Carbamazépine<br>Éthosuximide<br>Felbamate<br>Lamotrigine<br>Oxcarbazépine<br>Phénobarbital<br>Phénytoïne<br>Primidone<br>Topiramate | Induction des enzymes microsomales hépatiques : accélération du métabolisme des œstrogènes et intensification de la fixation du progestatif et de l'éthinylestradiol à la SHBG (protéine de liaison des hormones stéroïdes sexuelles). | Utiliser des doses plus fortes de CHC (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode. |
| Antibiotiques | Ampicilline<br>Cotrimoxazole<br>Pénicilline | Trouble de la circulation entérohépatique, accélération du transit intestinal. | Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode auxiliaire ou un autre médicament.<br><br>Pour un traitement prolongé, utiliser une autre méthode. |
| | Rifampicine<br>Rifabutine | Intensification de la métabolisation des progestatifs. Accélération soupçonnée de la métabolisation des œstrogènes. | Utiliser une autre méthode. |
| | Chloramphénicol<br>Métronidazole<br>Néomycine<br>Nitrofurantoïne<br>Sulfamides<br>Tétracyclines | Induction des enzymes microsomales hépatiques. Également, trouble de la circulation entérohépatique. | Pour un traitement de courte durée, employer une méthode auxiliaire ou un autre médicament.<br><br>Pour un traitement prolongé, employer une autre méthode. |
| | Troléandomycine | Peuvent retarder la métabolisation des CHC, accroissant le risque d'ictère cholestatique. | |
| Antifongiques | Griséofulvine | Une stimulation de la métabolisation hépatique des stéroïdes contraceptifs peut survenir. | Utiliser une autre méthode. |
| Sédatifs et hypnotiques | Benzodiazépines<br>Barbituriques<br>Chloral hydrate<br>Glutéthimide<br>Méprobamate | Induction des enzymes microsomales hépatiques. | Pour un traitement de courte durée, employer une méthode auxiliaire ou un autre médicament.<br><br>Pour un traitement de longue durée, employer une autre méthode ou des doses de contraceptifs oraux plus élevées. |
| Antiacides | | Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs. | |
| Divers médicaments | Phénylbutazone<br>Antihistaminiques<br>Analgésiques<br>Antimigraineux<br>Vitamine E | On a signalé une réduction de l'efficacité des contraceptifs. Reste à confirmer. | |

Les contraceptifs hormonaux peuvent interagir avec le métabolisme de certains médicaments. Les concentrations tissulaires et plasmatiques de ces médicaments peuvent par conséquent augmenter (p. ex., la cyclosporine) ou diminuer (p. ex., la lamotrigine).

**Tableau 5 – Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs hormonaux combinés**

| Classe du composé | Médicament | Modification de l'action du médicament | Traitement proposé |
|---|---|---|---|
| Alcool | | Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde. | À prendre avec modération. |
| Agents alpha-II adrénorécepteurs | Clonidine | Augmentation de l'effet sédatif. | À prendre avec prudence. |
| Anticoagulants | Tous | Les CHC augmentent les facteurs de coagulation et diminuent l'efficacité. Toutefois, les CHC peuvent en potentialiser l'action chez certaines patientes. | Utiliser une autre méthode. |
| Anticonvulsivants | Tous | Les œstrogènes peuvent augmenter le risque de convulsions. | Utiliser une autre méthode. |
| Antidiabétiques | Hypoglycémiants oraux et insuline | Les CHC peuvent compromettre la tolérance au glucose et augmenter la glycémie. | Utiliser des CHC à faible dose d'œstrogènes et de progestatif, ou une autre méthode. Surveiller la glycémie. |
| Antihypertenseurs | Guanéthidine et méthyldopa | La composante œstrogénique cause de la rétention sodique, mais pas le progestatif. | Utiliser un CHC à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode. |
| | Bêta-bloquants | Augmentation de l'effet du médicament (réduction de la métabolisation). | Ajuster la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état du système cardiovasculaire. |
| Antipyrétiques | Acétaminophène | Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale. | On doit peut-être augmenter la dose du médicament. |
| | Antipyridine | Troubles du métabolisme. | Réduire la dose du médicament. |
| | AAS | Les effets de l'AAS peuvent être diminués par l'usage à court terme de CHC. | Il est possible de devoir augmenter la dose d'AAS chez les patientes recevant de l'AAS à long terme. |
| Acide aminocaproïque | | Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité peut survenir parce que les CHC augmentent les facteurs de coagulation. | Éviter l'emploi concomitant. |
| Agents bêtamimétiques | Isoprotérénol | L'œstrogène réduit la réponse à ces médicaments. | Ajuster la dose du médicament au besoin. La suspension des CHC peut entraîner une activité excessive du médicament. |

| Classe du composé | Médicament | Modification de l'action du médicament | Traitement proposé |
|---|---|---|---|
| Caféine | | Les effets de la caféine peuvent être potentialisés, car les CHC peuvent entraver la métabolisation hépatique de la caféine. | À prendre avec modération. |
| Hypo-cholestérolémiants | Clofibrate | Les CHC peuvent augmenter la clairance du clofibrate, entraînant une diminution des concentrations sanguines de clofibrate. | Utiliser avec prudence. |
| Corticostéroïdes | Prednisone | Concentrations sériques nettement plus élevées. | Besoin éventuel de réduire la dose. |
| Cyclosporine | | Peut conduire à une augmentation des concentrations de cyclosporine et à l'hépatotoxicité. | Surveiller la fonction hépatique. On devra peut-être diminuer la dose de cyclosporine. |
| Acide folique | | Il a été rapporté que les CHC entravaient la métabolisation de l'acide folique. | |
| Mépéridine | | Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la baisse de métabolisation de la mépéridine. | Utiliser cette association avec prudence. |
| Tranquillisants de type phénothiazine | Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables | L'œstrogène potentialise l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments. | Utiliser d'autres médicaments ou des doses plus faibles de CHC. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie survient, employer une autre méthode. |
| Sédatifs et hypnotiques | Chlordiazépoxide<br>Lorazépam<br>Oxazépam<br>Diazépam | Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme). | Utiliser avec prudence. |
| Théophylline | Tous | Réduction de l'oxydation, menant à une toxicité possible. | Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline. |
| Antidépresseurs tricycliques | Clomipramine (d'autres peut-être) | Augmentation des effets secondaires : p. ex. dépression. | Utiliser avec prudence. |
| Vitamine $B_{12}$ | | On a signalé que les CHC réduisent les concentrations sériques de vitamine $B_{12}$. | |

Plusieurs des inhibiteurs de la protéase anti-VIH/VHC (p. ex., ritonavir, télaprévir, bocéprévir) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex., névirapine) ont été étudiés en coadministration avec des contraceptifs hormonaux combinés. Dans certains cas, on a noté des changements (augmentation ou diminution) significatifs de l'ASC moyenne de l'œstrogène ou du progestatif. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux pourraient être affectées par les inhibiteurs de la protéase; on ne sait pas si cela s'applique à NuvaRing® également. Les

professionnels de la santé devraient consulter la monographie des inhibiteurs de la protéase anti-VIH/VHC concernés pour plus de renseignements sur les interactions médicamenteuses.

**Interactions médicament-médicament**
Des interactions entre les stéroïdes contraceptifs et d'autres médicaments ont été décrites dans la littérature médicale (voir **Aperçu**).

Les concentrations sériques d'étonogestrel et d'éthinylestradiol n'étaient pas affectées par l'administration simultanée par voie orale d'amoxicilline ou de doxycycline aux doses usuelles pendant un traitement antibiotique de 10 jours.

La pharmacocinétique de NuvaRing® a été évaluée au cours d'un cycle chez 24 femmes en bonne santé, réparties de façon aléatoire, qui ont reçu au jour 8, soit une dose vaginale unique de 100 mg d'un gel spermicide, le nonoxynol-9, soit une capsule antimycotique de nitrate de miconazole de 1 200 mg.

La dose unique de 100 mg du gel aqueux de nonoxynol-9 administrée par voie vaginale n'affectait pas les concentrations sériques d'étonogestrel ou d'éthinylestradiol.

La dose unique de 1 200 mg de nitrate de miconazole en solution huileuse, sous forme de capsule, administrée par voie vaginale augmentait les concentrations sériques d'étonogestrel et d'éthinylestradiol à raison, respectivement, de 17 % et 16 %. L'importance clinique de ces résultats demeure inconnue. Néanmoins, on ne s'attend à aucun changement de l'efficacité contraceptive de NuvaRing®.

Au cours d'une étude séparée, les paramètres pharmacocinétiques de NuvaRing® ont été évalués pendant un cycle, chez 12 femmes en bonne santé réparties de façon aléatoire, qui ont reçu 3 doses d'un suppositoire antimycosique à 200 mg de nitrate de miconazole en solution huileuse ou d'une crème vaginale antimycosique à 200 mg de nitrate de miconazole en solution aqueuse, aux jours 8, 9 et 10 du cycle d'administration de NuvaRing®. Après des doses multiples, les concentrations sériques moyennes d'étonogestrel et d'éthinylestradiol sont demeurées élevées par rapport aux concentrations du premier jour du traitement d'interaction; et étaient jusqu'à 40 % plus élevées. Cet effet était plus prononcé lors du traitement avec le suppositoire que lors du traitement avec la crème.

Les effets de l'administration prolongée de ces produits avec NuvaRing® sont inconnus.

**Interactions médicament-aliment**
Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

**Interactions médicament-herbe médicinale**
Les produits à base d'herbes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire les enzymes hépatiques (cytochrome P450) et le transporteur P-glycoprotéine; et diminuer l'efficacité des stéroïdes contraceptifs, en plus de causer une métrorragie. Les médecins et autres professionnels de la santé devraient être informés des produits en vente libre que prennent simultanément les patientes, y compris les produits naturels et à base de plantes.

**Effets du médicament sur les constantes biologiques**

Les résultats des épreuves de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la personne prend des contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®). Ces derniers peuvent modifier les résultats des épreuves de laboratoire suivantes :

A. **Épreuves de la fonction hépatique**
Aspartate aminotransférase sérique (ASAT) – augmentations variables. Phosphatase alcaline et gamma-glutamyl-transférase (GGT) – légère augmentation.

B. **Tests de coagulation**
Une augmentation légère des valeurs obtenues a été rapportée pour certains paramètres comme la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X.

C. **Épreuves de la fonction thyroïdienne**
La liaison aux protéines de la thyroxine augmente comme en témoigne l'augmentation de la concentration sérique totale de thyroxine et la diminution du $T_3$ capté sur résine.

D. **Lipoprotéines**
On peut observer de petites variations de la fraction lipoprotéique du cholestérol sans signification clinique démontrée.

E. **Gonadotrophines**
La production de LH et de FSH est supprimée par l'utilisation des contraceptifs oraux. Attendre deux semaines après l'arrêt des contraceptifs oraux avant de mesurer ces paramètres.

***Prélèvements de tissus***

Les anatomo-pathologistes devraient être informés de la prise de contraceptifs hormonaux combinés avant l'examen de frottis vaginaux ou de prélèvements obtenus par suite d'une intervention chirurgicale, chez des patientes sous contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®).

**Effets du médicament sur le style de vie**

***Usage vaginal***

NuvaRing® est un contraceptif conçu pour être utilisé une fois par mois; par conséquent, il doit demeurer dans le vagin pendant une période continue de 3 semaines. Certaines femmes ressentent la présence de l'anneau à un moment ou un autre pendant les 21 jours d'utilisation ou pendant les rapports sexuels. Pendant les rapports sexuels, certains partenaires sexuels peuvent ressentir la présence de NuvaRing® dans le vagin. Toutefois, les études cliniques ont montré que 90 % des couples ne pensent pas que cela soit un problème. NuvaRing® ne devrait pas être retiré pendant les rapports sexuels.

NuvaRing® pourrait gêner la disposition et le positionnement correct d'un diaphragme ou d'une cape cervicale. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser un diaphragme ou une cape cervicale comme méthode d'appoint avec NuvaRing®.

***Expulsion***

NuvaRing® peut être accidentellement expulsé, par exemple, quand il n'a pas été introduit correctement, pendant le retrait d'un tampon, durant les rapports sexuels ou au cours d'un effort de défécation.

Des données cliniques indiquent que l'expulsion de NuvaRing® est plus fréquente dans les premiers mois d'utilisation, durant la période où les utilisatrices s'habituent à cette méthode de contraception. Dans une analyse rétrospective de quatre études d'un an sur NuvaRing®, il a été rapporté une expulsion de l'anneau dans 0,5 % des cycles (n = 33 462) et ce pourcentage a baissé pour atteindre zéro après une utilisation prolongée (1,1 % au cycle 1; n = 3 228 et 0 % au cycle 13; n = 2 071)[12]. Dans l'ensemble, une expulsion a eu lieu chez 2,3 % des sujets (n = 3 333) au cours des 13 cycles.

Si l'anneau est expulsé accidentellement et demeure hors du vagin pendant moins de trois heures, son efficacité contraceptive n'en est pas réduite. On peut rincer l'anneau vaginal à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et le réintroduire aussitôt que possible, mais dans un délai maximum de 3 heures (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Dose oubliée** et **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**, **Dose oubliée**). Si l'anneau NuvaRing® est perdu, il faudrait en réinsérer un nouveau et continuer le schéma posologique sans modification.

Si NuvaRing® est resté hors du vagin pendant plus de trois heures de suite durant la première ou la deuxième semaine d'utilisation, l'efficacité contraceptive peut en être réduite. La femme doit réinsérer l'anneau dès qu'elle s'en souvient. Une méthode de barrière, comme un préservatif et/ou un spermicide, DOIT être utilisée en plus de NuvaRing® jusqu'à ce que l'anneau soit demeuré dans le vagin **de manière continue pendant sept jours**. Plus NuvaRing® est demeuré longtemps hors du vagin, et plus cette période à l'extérieur du vagin se rapproche de la période sans anneau, plus le risque d'une grossesse est élevé.

Si NuvaRing® est resté hors du vagin pendant plus de 3 heures au cours de la 3e semaine d'utilisation, l'efficacité contraceptive peut s'en trouver réduite. La femme doit jeter l'anneau et choisir l'une des deux options suivantes :

1. Insérer un nouvel anneau immédiatement. Remarque : L'insertion d'un nouvel anneau amorce la période suivante de trois semaines d'utilisation. La femme peut ne pas présenter de saignement de retrait de son cycle précédent. Cependant, il peut se produire des tachetures ou saignements (une métrorragie).
2. Attendre un saignement de retrait et insérer un nouvel anneau au plus tard 7 jours (7 × 24 heures) après le moment de retrait ou de l'expulsion de l'anneau précédent. Remarque : Il ne faut choisir cette option que si l'anneau a été utilisé de façon continue au cours des 7 jours précédents.

Chez les femmes présentant des affections du vagin tel le prolapsus utérin, NuvaRing® est plus susceptible de glisser hors du vagin.

***Usage de tampons***

Les caractéristiques pharmacocinétiques de NuvaRing® ont été évaluées au cours d'un cycle chez 10 femmes en bonne santé réparties de façon aléatoire, et qui ont utilisé un tampon (Kotex, régulier) aux jours 8, 9 et 10 du cycle de NuvaRing®. L'usage des tampons n'a eu aucun effet sur les concentrations sériques d'étonogestrel et d'éthinylestradiol pendant l'utilisation de NuvaRing®. On ne sait pas dans quelle mesure cela peut influer sur l'innocuité et l'efficacité de NuvaRing®.

**Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux combinés**

Outre la contraception, on a rapporté plusieurs autres avantages associés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

1. Les contraceptifs hormonaux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs hormonaux combinés réduisent le risque d'affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs hormonaux combinés réduisent le risque de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices des contraceptifs hormonaux combinés perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. L'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.
6. Les contraceptifs hormonaux combinés diminuent l'incidence des inflammations pelviennes aiguës et, de ce fait, celle des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs hormonaux combinés peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'endométriose.

Il reste à confirmer si ces avantages s'appliquent également à NuvaRing®.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Dose recommandée et ajustement de la posologie**

Pour obtenir le maximum d'efficacité, NuvaRing® (anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol) doit être utilisé selon les instructions (voir **Quand commencer NuvaRing®**, ci-dessous). Un anneau NuvaRing® à la fois est inséré par la patiente même, au niveau du vagin. Étant donné que NuvaRing® est un contraceptif mensuel, **l'anneau doit rester en place de façon continuelle pendant trois semaines**. Il est recommandé à l'utilisatrice de vérifier régulièrement la présence de NuvaRing®. Au bout de trois semaines, l'anneau est retiré pour une période d'une semaine pendant laquelle on constate généralement un saignement de retrait. Un nouvel anneau est ensuite inséré dans un délai maximum d'une semaine après le retrait.

**Dose oubliée**

***Retrait accidentel, expulsion ou période sans anneau prolongée***

NuvaRing® doit rester dans le vagin de façon continue pendant trois semaines. Si l'anneau est expulsé de manière accidentelle et laissé hors du vagin pendant moins de trois heures, son efficacité contraceptive n'en est pas réduite et la femme ne devrait pas devenir enceinte. Il faudrait rincer l'anneau NuvaRing® avec de l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et le réinsérer le plus tôt possible, dans un délai maximum de trois heures. Si l'anneau NuvaRing® est perdu, il faudrait en réinsérer un nouveau et continuer le schéma posologique sans modification.

**Si NuvaRing® est resté hors du vagin pendant plus de trois heures consécutives :**
**Pendant les semaines 1 et 2 :** Si NuvaRing® est resté hors du vagin pendant plus de trois heures de suite durant la première ou la deuxième semaine d'utilisation, l'efficacité contraceptive peut en être réduite. La femme doit réinsérer l'anneau dès qu'elle s'en souvient. Une méthode de barrière, comme un préservatif et/ou un spermicide, devrait être utilisée en plus de NuvaRing® jusqu'à ce que l'anneau soit demeuré dans le vagin de manière continue pendant sept jours. Plus NuvaRing® est demeuré longtemps hors du vagin, et plus cette période à l'extérieur du vagin se rapproche de la période sans anneau, plus le risque d'une grossesse est élevé.

**Pendant la semaine 3 :** Si NuvaRing® est resté hors du vagin pendant plus de trois heures consécutives durant la troisième semaine d'utilisation, l'efficacité contraceptive peut en être réduite. La femme doit alors jeter l'anneau et recourir à l'une des deux options suivantes :

1. Insérer un nouvel anneau immédiatement. Le moment de l'insertion marque le début d'une nouvelle période d'utilisation de trois semaines. Il se peut ensuite que la femme ne présente pas de saignement de retrait résultant du cycle antérieur. Elle pourrait toutefois avoir des tachetures ou des métrorragies.
2. Attendre le saignement de retrait puis insérer un nouvel anneau pas plus de sept jours (7 × 24 heures) après la date de retrait ou d'expulsion de l'anneau antérieur. Il ne faut choisir cette option que si l'anneau a été continuellement en place pendant les sept jours précédents.

Une méthode de barrière, comme un préservatif et/ou un spermicide, devrait être utilisée jusqu'à ce que le nouvel anneau soit demeuré dans le vagin de manière continue pendant sept jours.

Si l'intervalle sans anneau dépasse une semaine, le risque de grossesse doit être pris en considération et il **FAUT** utiliser une méthode contraceptive supplémentaire, par exemple un préservatif et/ou un spermicide, jusqu'à ce que l'anneau NuvaRing® ait été en place **pendant sept jours de suite**. Plus l'intervalle sans anneau est long, plus le risque de grossesse est élevé.

**Administration**
L'utilisatrice choisit la position qui lui semble la plus confortable pour insérer l'anneau, par exemple debout une jambe relevée, accroupie ou couchée. Elle pince l'anneau et l'insère dans le vagin, jusqu'à une position confortable. La position exacte de NuvaRing® dans le vagin n'est pas critique pour l'efficacité contraceptive. L'anneau vaginal doit être inséré le jour approprié et laissé en place pendant trois semaines consécutives. Cela signifie que l'anneau est retiré trois

semaines plus tard, le même jour de la semaine qu'il a été inséré, à peu près à la même heure. Pour retirer NuvaRing®, on peut recourber l'index sous l'anneau et le tirer vers l'avant ou le saisir entre l'index et le majeur et tirer. L'anneau utilisé devrait être placé dans le sachet (en papier d'aluminium) et jeté dans une poubelle hors de la portée des enfants et des animaux domestiques (ne pas le jeter dans les toilettes). Le saignement de retrait commence généralement deux à trois jours après le retrait de l'anneau et ne se termine pas forcément avant l'insertion de l'anneau suivant. Pour maintenir l'efficacité contraceptive, le nouvel anneau doit être inséré une semaine après le retrait du précédent, même si le saignement menstruel n'est pas terminé. Par exemple, si NuvaRing® est inséré un mercredi à 22 h, il faut ôter l'anneau trois semaines plus tard, un mercredi à 22 h environ et insérer un nouvel anneau le mercredi suivant.

***Quand commencer NuvaRing®***

IMPORTANT : La possibilité d'ovulation et de conception avant la première utilisation de NuvaRing® devrait être envisagée.

Aucun contraceptif hormonal utilisé pendant le cycle précédent
La femme peut commencer à utiliser NuvaRing® dans les cinq premiers jours suivant son cycle naturel (c.-à-d. jours 1 à 5 suivant ses menstruations). Pendant les sept premiers jours d'utilisation de NuvaRing®, durant le premier cycle, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive, une méthode de barrière, comme le préservatif masculin et/ou un spermicide.

À la suite de l'utilisation d'un autre contraceptif hormonal combiné
La patiente peut passer de son contraceptif hormonal combiné antérieur à NuvaRing® à n'importe quel moment du cycle, si elle l'avait pris continuellement et correctement et si elle est certaine de ne pas être enceinte. Autrement, l'utilisatrice doit insérer NuvaRing® au plus tard le jour qui suit la dernière journée de la période sans hormone (hormones sous forme de comprimé, de timbre ou de placebo) de son contraceptif hormonal combiné. Il ne faut jamais prolonger la durée recommandée de la période sans hormone du contraceptif antérieur.

À la suite de l'utilisation d'une contraception par progestatif seul
Il existe plusieurs méthodes de contraception par progestatif uniquement. Les femmes devraient insérer le premier anneau NuvaRing® comme suit :

- À n'importe quel jour du mois où l'on abandonne la pilule progestative, sans laisser de jour entre la dernière pilule et la première utilisation de NuvaRing®.
- Le même jour où l'on retire un implant contraceptif.
- Le même jour où l'on enlève un stérilet progestatif.
- Le jour où l'on était censé recevoir une injection contraceptive.

Dans tous ces cas, on devrait recommander à la femme d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire comme des préservatifs et/ou un spermicide, pendant les sept premiers jours après l'insertion de l'anneau.

Après un avortement au cours du premier trimestre
La femme peut commencer à utiliser NuvaRing® dans les cinq premiers jours suivant un avortement au cours du premier trimestre et n'a pas besoin d'utiliser une méthode contraceptive

complémentaire. Si elle ne commence pas à utiliser NuvaRing® dans les cinq jours suivant un avortement au cours du premier trimestre, la femme devrait suivre les instructions pour « Aucun contraceptif hormonal utilisé au cycle précédent ». Entre-temps, il faudrait lui recommander une méthode contraceptive non hormonale.

Après accouchement ou avortement au cours du deuxième trimestre

L'utilisation de NuvaRing® pour la contraception peut commencer quatre semaines après un avortement au cours deuxième trimestre ou quatre semaines après l'accouchement chez les femmes qui décident de ne pas allaiter. Quand NuvaRing® est utilisé après un accouchement ou une interruption de grossesse, le risque accru de thromboembolie doit être envisagé. (Pour des renseignements sur les affections thromboemboliques, voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction hématologique**. Pour des renseignements sur l'allaitement, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, ***Femmes qui allaitent***.) Si une femme commence à utiliser NuvaRing® après l'accouchement, il faut lui recommander d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire, comme des préservatifs masculins et/ou un spermicide, pendant les sept premiers jours. Si elle n'a pas encore eu de menstruation, la possibilité d'ovuler et de concevoir avant le début de l'utilisation de NuvaRing® devrait être considérée.

Le risque accru de TEV en post-partum doit être pris en considération lors de la reprise de NuvaRing® (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction hématologique**).

***Déviations par rapport au régime recommandé***

Pour éviter la perte de l'efficacité contraceptive, les femmes ne devraient pas s'écarter du régime recommandé.

Utilisation prolongée de NuvaRing®

Si NuvaRing® a été laissé en place pendant jusqu'à une semaine en plus de la durée normale d'utilisation (c'est-à-dire jusqu'à quatre semaines en tout), la femme demeure protégée. Il faudra enlever NuvaRing® et le remplacer par un nouvel anneau après un intervalle d'une semaine sans anneau. La concentration sérique moyenne d'étonogestrel pendant la quatrième semaine d'utilisation continue de NuvaRing® était de 1 272 ± 311 pg/mL comparativement à une concentration moyenne de 1 578 ± 408 pg/mL à 1 374 ± 328 pg/mL pendant les semaines 1 à 3. La concentration sérique moyenne d'éthinylestradiol pendant la quatrième semaine d'affilée d'utilisation de NuvaRing® était de 16,8 ± 4,6 pg/mL comparativement à une fourchette de concentration moyenne de 19,1 ± 4,5 pg/mL à 17,6 ± 4,3 pg/mL pendant les semaines 1 à 3. Si NuvaRing® a été laissé en place pendant plus de quatre semaines, son efficacité contraceptive peut diminuer. Il faudrait exclure l'éventualité d'une grossesse avant l'insertion d'un nouvel anneau NuvaRing® et **UTILISER** une méthode contraceptive complémentaire comme les préservatifs et/ou un spermicide, jusqu'à ce que le nouvel anneau NuvaRing® soit demeuré en place **de manière continue pendant sept jours**.

***Absence de menstruations***

1. Si la femme n'a pas suivi le mode d'emploi (NuvaRing® est resté plus de trois heures hors du vagin ou l'intervalle sans anneau précédent a été prolongé au-delà d'une semaine), la possibilité d'une grossesse devrait être considérée au moment de la première aménorrhée, et l'utilisation de NuvaRing® devrait être cessée si la grossesse se confirme.
2. Si la femme a suivi le régime prescrit mais qu'elle manque deux menstruations de suite, la possibilité d'une grossesse reste à exclure.
3. Si la femme a gardé un anneau NuvaRing® plus de quatre semaines, la possibilité d'une grossesse est à exclure.

**Comment modifier le premier jour d'insertion de NuvaRing®**

Si la femme souhaite changer la journée marquant le début d'un nouveau cycle de NuvaRing®, elle doit terminer le cycle en cours, puis ôter l'anneau NuvaRing® le même jour de la semaine que celui où elle l'avait inséré. Pendant la période sans anneau, elle peut choisir une nouvelle journée en insérant le nouvel anneau NuvaRing® dès qu'arrive le jour de son choix. En aucun cas, la période sans anneau ne doit dépasser sept jours consécutifs. Plus l'intervalle sans anneau est court, plus le risque de ne pas avoir de saignement de retrait est élevé, de sorte que la femme pourrait présenter une métrorragie et des tachetures pendant l'utilisation de l'anneau suivant. Cette pratique ne doit avoir lieu qu'une seule fois et ne devrait pas faire partie du schéma posologique courant, car nous ne disposons pas de données à long terme sur l'innocuité de l'utilisation continue de NuvaRing®.

## SURDOSAGE

Le surdosage de contraceptifs hormonaux combinés peut causer des nausées, des vomissements, des saignements vaginaux ou d'autres irrégularités du cycle menstruel. Compte tenu de la nature et de la conception de NuvaRing® (anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol), il est peu probable qu'un surdosage se produise. Si NuvaRing® se brise, il ne libère pas une dose d'hormones plus élevée. On n'a pas signalé d'effets indésirables graves après l'ingestion aiguë de fortes doses de contraceptifs oraux par de jeunes enfants. Il n'existe aucun antidote, et tout traitement subséquent devrait être symptomatique.

**En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

NuvaRing® est un anneau vaginal contraceptif combiné, non biodégradable, flexible, transparent, incolore ou presque, contenant deux composants actifs : un progestatif, l'étonogestrel, et un œstrogène, l'éthinylestradiol. Une fois inséré dans le vagin, chaque anneau libère en moyenne 120 µg/jour d'étonogestrel et 15 µg/jour d'éthinylestradiol au cours d'une période de trois semaines d'utilisation. NuvaRing® est fait d'un copolymère (l'éthylène-acétate de vinyle) et de stéarate de magnésium, et il contient 11,4 mg d'étonogestrel et 2,6 mg d'éthinylestradiol. NuvaRing® présente un diamètre externe de 54 mm et un diamètre de section de 4 mm. Il ne contient pas de latex.

### Mode d'action

Les contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) agissent par suppression des gonadotrophines. Le principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation, mais d'autres modifications se produisent, notamment une modification de la glaire cervicale (pénétration plus difficile des spermatozoïdes dans l'utérus) et des changements de l'endomètre (réduisant les possibilités d'implantation).

### Pharmacodynamie

L'étonogestrel, le composant progestatif de NuvaRing®, manifeste une activité androgénique faible par rapport à ses effets progestogéniques, et il peut augmenter le taux de cholestérol-$HDL_1$, de cholestérol-$HDL_2$ et de cholestérol-$HDL_3$ et le ratio d'apoprotéine A-1/B sans affecter le LDL. À l'instar d'autres contraceptifs hormonaux, ces changements du profil lipidique peuvent être associés à une hausse des triglycérides.

### Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol ont été déterminés pendant un cycle d'utilisation de NuvaRing® chez 16 femmes en bonne santé, et ils sont résumés au tableau 6.

**Tableau 6 – Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de NuvaRing® chez 16 femmes en bonne santé**

| | $C_{max}$ moyenne (ÉT) pg/mL | $t_{1/2}$ (h) | $T_{max}$ (h) | Clairance (L/h) |
|---|---|---|---|---|
| **Étonogestrel** | **1 716 (445)** | **29,3 (6,1)** | **200,3 (69,9)** | **3,4 (0,8)** |
| **Éthinylestradiol** | **34,7 (17,5)** | **44,7 (28,8)** | **59,3 (67,5)** | **34,8 (11,6)** |

$C_{max}$ – concentration sérique maximale du médicament
$T_{max}$ – temps auquel se produit la concentration sérique maximale
$t_{1/2}$ – demi-vie d'élimination, calculée par $0,693/K_{elim}$
Clairance – clairance apparente

### Absorption

*Étonogestrel :* L'étonogestrel libéré par NuvaRing® est absorbé rapidement. La biodisponibilité de l'étonogestrel après administration par voie vaginale est d'environ 100 %. Les concentrations sériques d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (pg/mL) observées pendant trois semaines d'utilisation de NuvaRing® sont résumées au tableau 7.

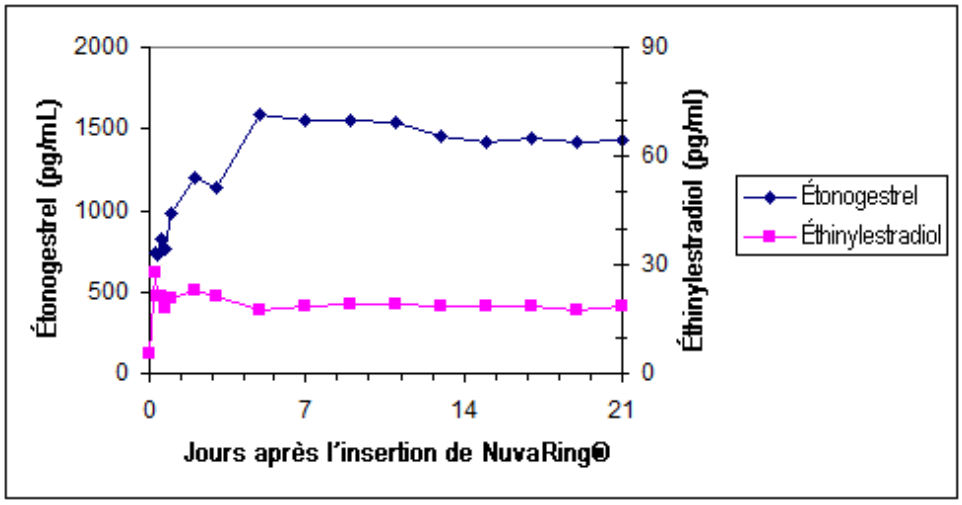
*Éthinylestradiol :* L'éthinylestradiol libéré par NuvaRing® est absorbé rapidement. La biodisponibilité de l'éthinylestradiol après administration par voie vaginale est d'environ 55,6 %, ce qui est comparable à celle de l'administration orale d'éthinylestradiol. Toutefois, l'exposition globale de l'organisme à l'éthinylestradiol avec NuvaRing® était d'environ 50 % de celle observée pour un contraceptif oral à 30 µg, montrant la différence des doses quotidiennes (15 µg par rapport à 30 µg). Les concentrations sériques d'éthinylestradiol observées pendant trois semaines d'utilisation de NuvaRing® sont résumées au tableau 7.

**Tableau 7 – Concentrations sériques moyennes (écart-type) d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (n = 16)**

| | 1 semaine | 2 semaines | 3 semaines |
|---|---|---|---|
| Étonogestrel (pg/mL) | 1 578 (408) | 1 476 (362) | 1 374 (328) |
| Éthinylestradiol (pg/mL) | 19,1 (4,5) | 18,3 (4,3) | 17,6 (4,3) |

La figure 1 montre le profil pharmacocinétique de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol pendant l'utilisation de NuvaRing®.

**Figure 1 – Profil de concentration sérique en fonction du temps d'étonogestrel et d'éthinylestradiol pendant trois semaines d'utilisation NuvaRing®**




Les taux sériques d'éthinylestradiol ont été mesurés au cours d'une étude comparative à répartition aléatoire (n = 24) sur NuvaRing® (libération quotidienne vaginale d'éthinylestradiol : 0,015 mg), un timbre transdermique (norelgestromine/éthinylestradiol; libération quotidienne d'éthinylestradiol : 0,020 mg) et un contraceptif oral combiné (lévonorgestrel/éthinylestradiol; libération quotidienne d'éthinylestradiol : 0,030 mg), mené pendant un cycle chez des femmes en bonne santé. L'exposition générale mensuelle à l'éthinylestradiol ($ASC_{0-\infty}$) de NuvaRing® était de 10,9 ng • h/mL.

**Distribution :** *Étonogestrel :* L'étonogestrel s'est lié à 98 % aux protéines, principalement à l'albumine et à la protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG). Le volume apparent de distribution de l'étonogestrel est de 2,3 L/kg.

*Éthinylestradiol :* L'éthinylestradiol est fortement, mais non spécifiquement, lié à la sérum-albumine (environ 98,5 %) et produit une augmentation des concentrations sériques de protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG). Un volume de distribution apparent d'environ 15 L/kg a été déterminé.

**Métabolisme :** Les données *in vitro* montrent que l'étonogestrel et l'éthinylestradiol sont métabolisés dans les microsomes du foie par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. L'éthinylestradiol est essentiellement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés. Ils sont présents sous forme de métabolites libres et de métabolites sulfate et glucuronide conjugués. Les métabolites d'éthinylestradiol hydroxylés ont une activité œstrogénique faible. L'activité biologique des métabolites d'étonogestrel est inconnue.

**Excrétion :** L'étonogestrel et l'éthinylestradiol sont principalement éliminés dans l'urine, la bile et les selles.

**Populations et situations particulières**

**Patientes de moins de 18 ans :** Les paramètres pharmacocinétiques de NuvaRing® n'ont pas été évalués chez les adolescentes postpubères en santé âgées de moins de 18 ans.

**Race :** Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'effet de la race sur la pharmacocinétique de NuvaRing®.

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'effet d'atteintes hépatiques sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de NuvaRing®. Toutefois, les hormones stéroïdiennes risquent d'être faiblement métabolisées chez les utilisatrices ayant une altération de la fonction hépatique. Des perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à ce que les marqueurs de cette fonction soient revenus à la normale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Insuffisance rénale :** Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'effet d'atteintes rénales sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de NuvaRing®.

## STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Avant délivrance à l'utilisatrice, conserver l'anneau au frais entre 2 °C et 8 °C. Une fois délivré à l'utilisatrice, NuvaRing® peut être conservé jusqu'à 4 mois entre 2 °C et 30 °C. Garder NuvaRing® à l'abri de la lumière directe du soleil ou éviter des températures supérieures à 30 °C.

### *À l'intention du préparateur en pharmacie*

Avant de délivrer NuvaRing® à l'utilisatrice, apposez une date d'expiration sur l'étiquette. Cette date ne devrait pas dépasser quatre mois depuis la date de préparation ou la date d'expiration, selon celle qui arrive en premier. Conserver entre 2 °C et 30 °C.

Conserver en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Après son retrait, NuvaRing® doit être remis dans le sachet refermable et jeté avec les ordures ménagères ordinaires de manière à éviter tout contact accidentel avec autrui. NuvaRing® ne doit pas être jeté dans les toilettes.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque anneau NuvaRing® est conditionné individuellement dans un sachet refermable en feuille d'aluminium se composant de trois couches, soit de l'extérieur à l'intérieur : polyéthylène téréphtalate (PTE), feuille d'aluminium et polyéthylène à faible densité.

NuvaRing® présente un diamètre externe de 54 mm et un diamètre de section de 4 mm.

Chaque anneau contient 11,4 mg d'étonogestrel et 2,6 mg d'éthinylestradiol Ph.Eur. et libère 120 µg d'étonogestrel et 15 µg d'éthinylestradiol par jour. NuvaRing® contient également des copolymères d'éthylène-acétate de vinyle (28 % et 9 % d'acétate de vinyle) et du stéarate de magnésium. NuvaRing® ne contient pas de latex.

NuvaRing® est offert en : Boîtes de trois sachets
Boîtes d'un sachet

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

### I. Progestogène

Dénomination commune : étonogestrel

Nom chimique : 1) 18,19-Dinor-17α-prégn-4-en-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy-11-méthylène-;

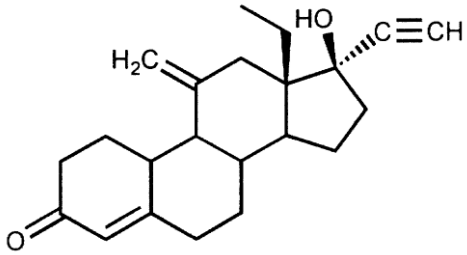
2) 3-éthyl-17-hydroxy-11-méthylène-18,19-dinor-17α-prégn-4-en-20yn-3-one.

3) (17α)13-éthyl-17-hydroxy-11-méthylène-18,19-dinorprégn-4-en-20-yn-3-one.

Formule moléculaire : $C_{22}H_{28}O_2$

Poids moléculaire : 324,46

Formule développée :




Aspect physique : Poudre blanche à pratiquement blanche cristalline pouvant avoir une légère odeur.

Solubilité : à 22 °C : n-Hexane – 2 mg/mL
Éthanol (96 %) – 60 mg/mL
Acétate d'éthyle – 60 mg/mL
Eau – pratiquement insoluble

Point de fusion : 197,6 °C

## II. Œstrogène

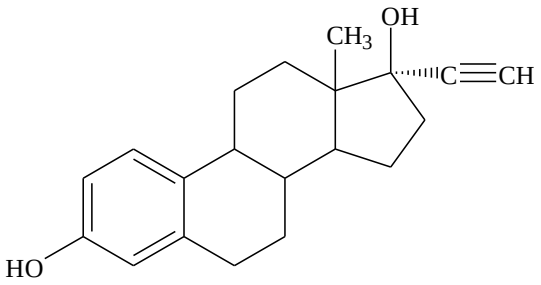
Dénomination commune : éthinylestradiol Ph.Eur.

Nom chimique : 19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol

Formule moléculaire : $C_{20}H_{24}O_2$

Poids moléculaire : 296,4

Formule développée :




Aspect physique : Poudre cristalline blanche

Solubilité : Soluble dans l'éthanol, l'éther, l'acétone, le chloroforme.
Pratiquement insoluble dans l'eau.

Point de fusion : 182 à 184 °C

## ÉTUDES CLINIQUES

### Renseignements démographiques et méthodologie de l'étude

**Tableau 8 – Sommaire des renseignements démographiques des études cliniques selon des indications précises**

| Nº de l'étude | Méthodologie de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude (n = nombre) | Âge moyen (intervalle) | Sexe | Paramètre d'évaluation principal | Paramètre d'évaluation secondaire |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 068003 | Ouvert, non comparative, multicentrique, mesurant l'efficacité, la maîtrise du cycle, l'innocuité | Taux de libération quotidien rapporté de 0,120 mg d'ENG et 0,015 mg d'EE, par voie vaginale – 13 cycles | 1 177 | 28,1 (18 à 41) | F | Contraception – L'efficacité primaire dépendait de l'efficacité contraceptive, c.-à-d. de la prévention des grossesses pendant l'utilisation du contraceptif. Les indices de Pearl (représentant le nombre prévu de grossesses par 100 femmes-années d'exposition) et la probabilité cumulative globale de grossesse pendant l'utilisation du contraceptif sont estimés afin d'évaluer l'efficacité de l'effet contraceptif de NuvaRing®. | Maîtrise du cycle – L'analyse statistique des cycles a porté sur les paramètres suivants :<br>• survenue des métrorragies/ des tachetures;<br>• absence de saignement/ tacheture lors du retrait;<br>• survenue des métrorragies;<br>• survenue des tachetures (saignements légers seulement);<br>• survenue des saignements de retrait précoces;<br>• survenue des saignements de retrait continus;<br>• nombre de jours de métrorragies/tachetures;<br>• nombre jours de saignements de retrait;<br>• survenue de saignements de retrait précoces, avec seulement des journées de saignements légers pendant la période avec l'anneau;<br>• survenue de saignements de retrait continus avec uniquement des journées de saignements légers;<br>• survenue du profil de saignement prévisible. |
| 34219 | | | 1 145 | 28,2 (18 à 41) | | | |

***Résultats des études – Études pivots***

a) Efficacité contraceptive – Indice de Pearl

Des études cliniques ont été menées à l'échelle mondiale chez des femmes âgées de 18 à 40 ans.

Dans deux vastes études cliniques pivots de 13 cycles d'utilisation de NuvaRing® (anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol), les taux de grossesse étaient entre 1 et 2 pour 100 femmes-années d'utilisation.

b) Maîtrise du cycle

Les fréquences relatives de saignement/tachetures et les jours de saignement ont démontré un profil uniforme pendant les 13 cycles pour les études pivots combinées. Pendant la période sans anneau, il y avait saignement/tachetures dans la majorité des cas. Les fréquences

relatives des jours de saignement étaient acceptables pendant presque tous les jours de la période avec l'anneau.

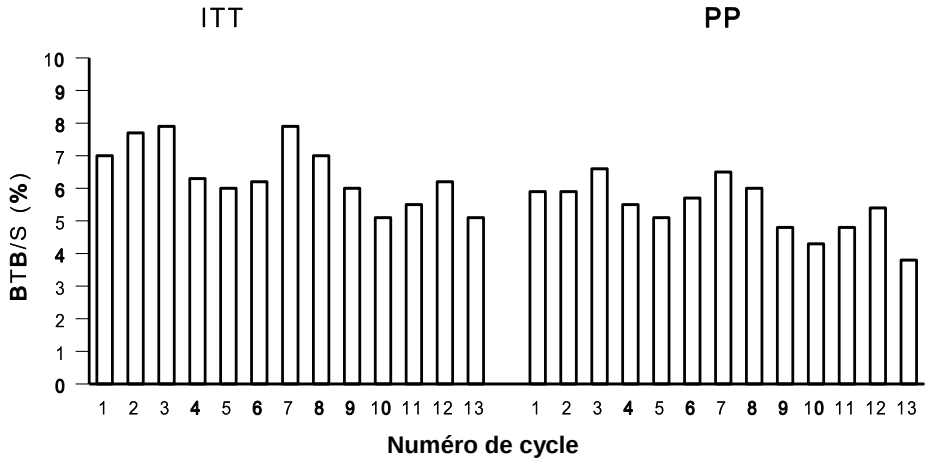
Pour les études pivots combinées, les incidences des variables de saignement des cycles 1 à 13 étaient acceptables et comparables à celles des autres contraceptifs hormonaux combinés (voir le tableau 9). L'incidence de métrorragie/tachetures variait de 5,1 % à 7,9 %, et l'incidence d'absence de saignement de retrait variait de 1,5 % à 2,9 % des cycles évaluables selon l'intention de traiter (ITT). Dans les cycles selon le protocole, on observait des incidences plus faibles que dans les cycles selon l'ITT (figure 2). Les saignements de retrait précoce (moyenne de 5,6 % à 8,8 %) et continu (moyenne de 19,5 % à 25,2 %) consistaient surtout en jours de tachetures uniquement. L'incidence du profil de saignement prévisible, ce qui est représentatif d'un profil de saignement « idéal » où le saignement se produit surtout pendant la période sans anneau (absence de métrorragie/tachetures, absence de saignement de retrait, absence de saignement précoce et continu, au cours du cycle suivant), sur les cycles 1-12 se situait entre 59,9 % et 68,5 % des cycles évaluables selon l'ITT. Les incidences du profil de saignement prévisible étaient comparables entre les cycles selon l'ITT et les cycles par protocole.

**Tableau 9 – Paramètres du profil de saignement pendant la première année d'utilisation – Études pivots combinées**

| Cycle | Nombre de cycles évaluables | Nombre de cycles évaluables | Incidence de métrorragie/ tacheture (%) | | Incidence d'absence de saignement de retrait (%) | | Incidence du profil de saignement prévisible (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ITT | PP | ITT | PP | ITT | PP | ITT | PP |
| 1 | 1 971 | 1 709 | 7 | 5,9 | 2,9 | 2,3 | 59,9 | 60 |
| 3 | 1 796 | 1 368 | 7,9 | 6,6 | 2,1 | 1 | 63,6 | 65,2 |
| 6 | 1 649 | 1 299 | 6,2 | 5,7 | 1,5 | 1,2 | 66,5 | 67,1 |
| 9 | 1 499 | 1 177 | 6,0 | 4,8 | 2,4 | 1,7 | 65,8 | 66,7 |
| 12 | 1 300 | 1 053 | 6,6 | 5,3 | 2,2 | 1,7 | 68,5 | 70,0 |
| 13 | 948 | 734 | 5,5 | 35 | 22 | 1,2 | 84,8 | 87,9 |

ITT = intention de traiter; PP = selon le protocole

**Figure 2 – Incidence de métrorragie/tacheture (BTB/S) – Études pivots combinées**




ITT = intention de traiter; PP = selon le protocole

c) Tolérance

L'acceptabilité de NuvaRing® a été évaluée lors d'études pivots sur la base des réponses aux questions fournies par chaque sujet à différents moments pendant les études. Les données d'acceptabilité de la dernière évaluation portant sur l'utilisation de NuvaRing® sont présentées au tableau 10. Presque toutes les femmes ont trouvé l'anneau facile à insérer et à enlever. Au total, 18 % des femmes ont signalé qu'elles sentaient l'anneau au moins occasionnellement pendant leurs rapports sexuels. Bien qu'un nombre encore plus élevé de partenaires aient ressenti la présence de l'anneau, 94 % des partenaires des personnes ayant terminé l'étude et 83 % des partenaires des personnes ne l'ayant pas terminé ne s'opposaient pas à l'utilisation de l'anneau par les femmes.

**Tableau 10 – Réponses au questionnaire d'acceptabilité à la dernière évaluation – Études pivots combinées**

| | Population | Nombre de répondantes | Proportion de répondantes | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Jamais/ rarement % | Occasion-nellement % | Fréquemment/ toujours % |
| L'anneau était-il facile à insérer? | Femmes ayant terminé | 1 499 | 1 | 1 | 98 |
| | Femmes ayant abandonné | 643 | 4 | 5 | 92 |
| | Combiné | 2 142 | 2 | 2 | 96 |
| L'anneau était-il facile à enlever? | Femmes ayant terminé | 1 499 | 0 | 1 | 98 |
| | Femmes ayant abandonné | 642 | 2 | 3 | 95 |
| | Combiné | 2 141 | 1 | 2 | 98 |
| Sentiez-vous l'anneau pendant les rapports sexuels? | Femmes ayant terminé | 1 498 | 85 | 12 | 3 |
| | Femmes ayant abandonné | 630 | 77 | 13 | 10 |
| | Combiné | 2 128 | 83 | 13 | 5 |
| Votre partenaire sentait-il l'anneau pendant les rapports sexuels? | Femmes ayant terminé | 1 498 | 71 | 22 | 7 |
| | Femmes ayant abandonné | 631 | 63 | 21 | 16 |
| | Combiné | 2 129 | 68 | 22 | 10 |
| Votre partenaire était-il incommodé par l'anneau? | Femmes ayant terminé | 1 498 | 94 | 4 | 2 |
| | Femmes ayant abandonné | 635 | 83 | 6 | 10 |
| | Combiné | 2 133 | 91 | 5 | 5 |

La proportion des femmes ayant signalé qu'elles étaient satisfaites de l'anneau était de 96 % pour celles qui ont terminé l'étude au cycle 13 et 97 % recommanderaient cette méthode à d'autres femmes. Au total, 85 % des femmes (qui ont terminé l'étude ou l'ont abandonnée prématurément) étaient satisfaites de l'utilisation de NuvaRing® et 90 % recommanderaient cette méthode.

d) Innocuité

Dans les études pivots non contrôlées, ouvertes et combinées, 351/2 322 (15,1 %) des femmes ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, pour la plupart reliés au médicament. Les effets indésirables les plus courants ayant pour la plupart mené à l'abandon de l'anneau ont été des effets liés au dispositif (2,5 %) : sensation de corps étranger, problèmes coïtaux, expulsion du dispositif, symptômes vaginaux (inconfort, vaginite, leucorrhée), céphalées (1,3 %), labilité émotionnelle (1,2 %) et gain pondéral (1,0 %).

Au cours de 13 cycles de traitement, le gain pondéral moyen par rapport à la valeur initiale était de 0,84 kg. De même, on n'a constaté aucun changement cliniquement pertinent de la valeur initiale pour la tension artérielle (voir le tableau 11).

**Tableau 11 – Changement moyen (± écart-type) de la tension artérielle (TA) et du poids corporel par rapport aux valeurs initiales – Études pivots combinées (ITT)**

| | **Cycle** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **3** | **6** | **9** | **13** |
| **TA diastolique (mmHg)** | -0,1 ± 8,4 | -0,3 ± 8,9 | 0,0 ± 8,7 | 0,5 ± 8,9 |
| **TA systolique (mmHg)** | -0,2 ± 10,3 | -0,1 ± 11,0 | -0,2 ± 11,0 | 0,6 ± 11,2 |
| **Poids corporel (kg)** | 0,02 ± 2,29 | 0,05 ± 3,12 | 0,47 ± 3,40 | 0,84 ± 3,81 |

Les sujets ont abandonné à un taux < 1,0 % pour les raisons suivantes : saignements irréguliers, inconfort vaginal, vaginite, nausées et leucorrhée.

***Études comparatives – Maîtrise du cycle***

L'objectif secondaire dans trois études métaboliques était d'examiner la maîtrise du cycle et la tolérabilité de NuvaRing® chez les utilisatrices comparativement aux utilisatrices d'un contraceptif oral combiné (COC) constitué de 150 µg de lévonorgestrel/30 µg d'éthinylestradiol. Les trois études étaient conçues de la même manière afin de permettre la mise en commun des données pour les six cycles.

Les fréquences relatives de saignement/tacheture et les jours de saignement ont présenté un profil constant pendant les six cycles pour les deux groupes de traitement, sauf pour le cycle 1 dans le groupe COC. Dans le groupe NuvaRing®, les fréquences relatives de saignement/tacheture pendant les périodes sans anneau ont atteint un maximum d'au moins 92,6 % par cycle dans l'analyse selon l'ITT. Dans le groupe COC, les fréquences relatives de saignement/tacheture pendant les périodes sans anneau ont atteint un maximum d'au moins

91,8 % par cycle. Les fréquences relatives de jours de saignement/tacheture sont faibles pendant la période d'utilisation de l'anneau/pilule à compter de la première moitié de la première semaine; pendant que les fréquences relatives de jours de saignement sont extrêmement faibles pendant presque tous les jours d'utilisation de l'anneau/pilule.

Le saignement de retrait s'est produit dans presque tous les cycles pour les deux groupes, 98,2 à 100 %. Les incidences de saignement de retrait précoce (cycles 1-6) étaient faibles dans les deux groupes (de 1,3 % à 13,0 % dans le groupe NuvaRing®, et de 1,8 % à 10,3 % dans le groupe COC). La proportion des saignements de retrait continus (au cours des cycles 1-5) se situait entre 17,4 % et 28,0 % dans le groupe NuvaRing® et entre 45,9 % et 57,1 % dans le groupe recevant le contraceptif oral à base de lévonorgestrel/éthinylestradiol (CO LNG/EE). Cette différence était statistiquement significative. Dans les deux groupes, un saignement de retrait précoce et un saignement continu comprenaient essentiellement les jours de tacheture uniquement.

Les incidences d'épisodes de métrorragie/tacheture pour le groupe NuvaRing® au cours des cycles 1-6 se situaient entre 1,1 % et 5,0 % (voir le tableau 12). Dans le groupe COC, ces incidences au cours des cycles 2-6 se situaient entre 5,4 % et 11,0 %, tandis qu'au cycle 1, l'incidence était de 38,8 %. Cette différence observée pour le cycle 1 était statistiquement significative. Il faut noter que, pour le cycle 1, les patientes du groupe NuvaRing® ont inséré l'anneau au jour 5 de la période menstruelle, tandis que celles du groupe LNG/EE ont commencé à prendre la pilule au jour 1. Pour tenir compte de cette différence, une correction a été effectuée lors de l'analyse des données en excluant les sept premiers jours du cycle 1.

L'incidence du profil de saignement prévisible était significativement plus élevée pour le groupe NuvaRing® au cours des cycles 1-5 (variant de 65,3 % à 68,4 %) que celui du groupe COC (variant de 28,4 % à 46,8 %) [voir le tableau 12]. Les incidences élevées du profil de saignement prévisible pendant le cycle 6 (93,8 % dans le groupe NuvaRing® et 91,4 % dans le groupe COC) étaient liées au fait que les saignements de retrait continus n'ont pas été signalés, puisqu'il aurait fallu disposer des données sur les saignements après le traitement.

**Tableau 12 – Maîtrise du cycle dans les études métaboliques combinées (NuvaRing®, n = 121; COC, n = 126) [ITT]**

| | **Incidence de métrorragie/tacheture (%)** | | **Incidence du profil de saignement prévisible (%)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Cycle** | **NuvaRing®** | **COC** | **NuvaRing®** | **COC** |
| 1 | 1,9 | 38,8 | 65,4 | 28,4 |
| 2 | 4 | 10,7 | 68,3 | 35,7 |
| 3 | 3,1 | 10,1 | 65,3 | 44 |
| 4 | 1,1 | 6,3 | 68,4 | 46,8 |
| 5 | 4,3 | 11 | 66,3 | 45,9 |
| 6 | 5 | 5,4 | 93,8 | 91,4 |

Une vaste étude comparative subséquente, menée avec un contraceptif oral contenant 150/30 µg de LNG/EE (n = 512 *vs* n = 518) et évaluant les caractéristiques des saignements vaginaux pendant 13 cycles, a montré que l'incidence des métrorragies/tachetures associées à NuvaRing® était comprise entre 2,0 % et 6,4 %. L'incidence du profil de saignement prévisible avec NuvaRing® était comprise entre 58,8 % et 72,8 %.

En général, la maîtrise du cycle pendant l'utilisation de NuvaRing® était excellente et meilleure que celle de femmes ayant utilisé un contraceptif oral pour un bon nombre des paramètres examinés.

***Études métaboliques***

Étude sur le métabolisme lipidique

Un rapport de causalité entre la cardiopathie ischémique et les profils lipides/lipoprotéines plasmatiques défavorables, spécifiquement un rapport LDL/HDL élevé, est maintenant largement accepté sur la base de données épidémiologiques, biochimiques et autres. Il a également été démontré que les androgènes influencent défavorablement le ratio lipides/lipoprotéines, alors que les œstrogènes ont un effet bénéfique, surtout en augmentant le $HDL_2$ et, dans une moindre mesure, en réduisant les niveaux de LDL.

NuvaRing® avait généralement des effets favorables sur les lipides. Dans une étude clinique touchant 40 sujets traités avec NuvaRing®, les effets suivants sur les paramètres du métabolisme des lipides ont été observés : le taux de cholestérol total (C-Total) est demeuré inchangé, le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) est demeuré inchangé, le taux de $HDL_2$ a augmenté de 26,3 %, celui de $HDL_3$ a diminué de 4,6 %, le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (C-LDL) est demeuré inchangé, le taux de triglycérides a augmenté de 23,8 %, celui d'apolipoprotéine A-1 (apo A-1) a augmenté de 10,3 %, celui d'apolipoprotéine B (apo B) a augmenté de 6,2 % et celui de lipoprotéine (a) a diminué de 12,9 %.

Dans la même étude clinique, NuvaRing® a également été comparé à un contraceptif oral à base de lévonorgestrel/éthinylestradiol (CO LNG/EE). Les taux de cholestérol total sont restés plus ou moins inchangés dans les deux groupes. Toutefois, les taux de cholestérol-HDL, cholestérol-$HDL_2$ et cholestérol-$HDL_3$ étaient beaucoup plus élevés dans le groupe NuvaRing® que dans le groupe des CO LNG/EE. Les taux de cholestérol-HDL, cholestérol-$HDL_2$ et cholestérol-$HDL_3$ ont diminué par rapport à la valeur de référence dans le groupe des CO LNG/EE et étaient inchangés (HDL), diminués ($HDL_2$) et légèrement diminués ($HDL_3$) dans le groupe NuvaRing®. Les taux de cholestérol-LDL étaient beaucoup plus faibles dans le groupe NuvaRing® en raison d'une augmentation dans le groupe des CO LNG/EE, alors qu'aucun changement ni aucune diminution n'a eu lieu dans le groupe NuvaRing®. Les taux de triglycérides ont augmenté dans les deux groupes. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée. Les comparaisons entre les groupes démontrent des taux beaucoup plus élevés d'apolipoprotéine A-1 dans le groupe NuvaRing®. Aucune différence attribuable au traitement n'a été observée pour les taux d'apolipoprotéine B. Par rapport à la valeur de référence, les taux ont augmenté dans les deux groupes, sauf pour l'apolipoprotéine A-1, qui a diminué dans le groupe CO LNG/EE. Les taux de

lipoprotéines A ont diminué dans les deux groupes. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée.

L'ampleur de l'effet d'un contraceptif hormonal combiné sur les taux plasmatiques de SHBG dépend de la dose d'œstrogène et de la dose et du profil hormonal de la composante progestogénique. Un progestogène avec une faible activité androgénique, comme l'étonogestrel, devrait causer des concentrations de SHBG plus élevées comparativement à ceux qui ont une activité androgénique plus élevée. La comparaison entre les deux groupes de traitement a révélé une augmentation significative des niveaux ajustés de SHBG pour le groupe NuvaRing® (62 % au cycle 6) par rapport au groupe CO LNG/EE. Au cycle 6, les hausses relatives par rapport à la valeur initiale étaient de 170 % pour le groupe NuvaRing® et de 56 % pour le groupe CO LNG/EE.

Étude sur l'hémostase

Une étude spécifique de l'hémostase a été réalisée avec NuvaRing® (n = 44). Outre les paramètres classiques comme le fibrinogène, le plasminogène, l'activateur tissulaire du plasminogène et l'antigène inhibiteur-I des activateurs du plasminogène, un certain nombre de nouveaux tests ont été réalisés. Ces tests permettent de détecter des marqueurs générés pendant le processus protéolytique de la cascade générant la thrombine ou cascade fibrinolytique et, contrairement aux paramètres classiques susmentionnés, ils sont considérés comme reflétant l'activité hémostatique *in vivo*. Ils peuvent donc être plus prédictifs d'un état préthrombotique (Winkler *et al.*, 1995) que les paramètres classiques. Il s'agit des paramètres de la procoagulation – les fragments 1 et 2 de la prothrombine et le complexe thrombine-antithrombine III, qui sont indicateurs de la production de thrombine – et du paramètre de la profibrinolyse, le complexe plasmine-antiplasmine, et des paramètres de renouvellement de la fibrine, tels que les D-Dimères et les produits de dégradation du fibrinogène qui sont des marqueurs de la cascade fibrinolytique. D'autres facteurs également importants sont le facteur VII, parce qu'il reflète l'activité coagulatrice constante, et les paramètres d'anticoagulation antithrombine III, protéine C et protéine S, parce que les femmes présentant un déficit de n'importe lequel de ces facteurs risquent de ne pas pouvoir suffisamment s'adapter aux changements produits par des facteurs externes.

Les effets de NuvaRing® sur les paramètres de l'hémostase susmentionnés ont été examinés lors d'une étude ouverte comparative entre les groupes avec un contraceptif oral contenant 0,150 mg de lévonorgestrel (LNG) et 0,030 mg d'éthinylestradiol (EE). Les effets sur les paramètres de coagulation et de fibrinolyse constatés dans le groupe NuvaRing® n'étaient pas statistiquement différents des effets constatés dans le groupe du CO contenant LNG/EE, sauf pour l'augmentation relativement plus élevée du paramètre de procoagulation facteur VII et du paramètre d'anticoagulation protéine C, et la diminution relativement moindre du paramètre de profibrinolyse t-PA dans le groupe NuvaRing®. Aucune différence entre les deux groupes de traitement n'a été observée pour la vitesse de renouvellement de la fibrine. Dans les groupes NuvaRing® et CO LNG/EE, la plupart des paramètres hémostatiques qui ont été déterminés indiquent des modifications (légères) par rapport aux valeurs initiales. La pertinence clinique de tous ces changements n'a pas encore été clairement établie. Le système hémostatique est très complexe et minutieusement équilibré; dans une certaine mesure, le système d'équilibrage intrinsèque peut surmonter l'activation/inhibition d'un paramètre hémostatique ou plus. En outre, il est très difficile de corriger pour obtenir un rythme naturel, ce qui nuit à l'interprétation des

changements par rapport aux valeurs initiales. Néanmoins, NuvaRing® et les CO LNG/EE n'ont aucun effet sur les produits ultimes de la cascade fibrinolytique, nommément les produits de dégradation de la fibrine.

Compte tenu du fait que certaines femmes peuvent être plus susceptibles de souffrir de thrombose, les données obtenues avec NuvaRing® et les CO LNG/EE ont également été comparées individuellement, en mettant l'accent sur les femmes qui ont un ou des paramètres hémostatiques hors des fourchettes de référence. Au cours de l'étude, la majorité des sujets dans les deux groupes de traitement avait une valeur ou plus (au cours du traitement) hors de la fourchette de référence. Toutefois, aucun n'était cliniquement significatif ou considéré comme cliniquement pertinent par le chercheur.

Pour conclure, bien que certaines différences aient été observées entre NuvaRing® et les CO LNG/EE pour les divers paramètres, rien ne permet d'affirmer une perturbation prononcée de l'équilibre hémostatique avec l'un ou l'autre produit. En outre, NuvaRing® et les CO LNG/EE n'avaient aucun effet sur les produits ultimes de la cascade fibrinolytique, nommément les produits de la dégradation de la fibrine.

Étude sur le métabolisme des glucides

Dans une autre étude métabolique (n = 37), il y avait moins d'effet sur le paramètre de la fonction surrénalienne, le cortisol total, avec NuvaRing® qu'avec les CO LNG/EE. Pour la fonction thyroïdienne, on observait une augmentation relative significativement plus élevée de la TSH dans le groupe NuvaRing® au cycle 3, mais pas au cycle 6. Les taux de thyroxine libres sont demeurés inchangés comparativement à la valeur initiale dans les deux groupes. Les effets sur les paramètres du métabolisme des glucides constatés dans le groupe NuvaRing® étaient semblables aux effets constatés dans le groupe CO LNG/EE.

***Densité minérale osseuse***

Une étude multicentrique, contrôlée, ouverte a été réalisée afin d'évaluer les effets de NuvaRing® sur la densité minérale osseuse (DMO) chez des jeunes femmes en bonne santé (n = 105; 76 ayant terminé l'étude) sur une période de 2 ans (26 cycles). Le groupe témoin (n = 39; 31 ayant terminé l'étude) comprenait des femmes n'utilisant aucune méthode de contraception hormonale et auxquelles un dispositif intra-utérin (DIU) avait été offert comme médication pour l'étude. La moyenne d'âge des sujets était de 27 ans dans le groupe ayant reçu NuvaRing® et de 29 ans dans le groupe témoin.

Dans le groupe NuvaRing®, les DMO au niveau du rachis lombaire et du col du fémur n'étaient pas statistiquement différentes des valeurs de départ après 2 années de suivi (la variation du Z-score était de -0,093 et -0,048, respectivement). Dans le groupe témoin, on a observé une légère augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire et du col du fémur (avec un changement du score Z de 0,257 et 0,223, respectivement). Au bout de 2 ans, il y avait une différence statistiquement significative du changement de la DMO par rapport aux valeurs initiales entre le groupe NuvaRing® et le groupe témoin.

Aucun effet indésirable sur la masse osseuse n'a été observé.

Autres études

Les changements microbiologiques ont été examinés lors d'une étude spécifique sur l'innocuité (n = 58, 13 cycles). La majorité de ces observations, fondées sur les scores de Nugent, étaient de degré I (normal) au dépistage, au cycle 6 et à la dernière évaluation, et plus de sujets ont présenté une amélioration plutôt qu'une aggravation. Aucun sujet n'a présenté de modifications allant du degré I durant le dépistage au degré III (vaginose bactérienne) au cycle 6. La majorité des observations de colposcopie vaginale étaient normales au dépistage, au cycle 6 et à la dernière évaluation. La fréquence des changements de résultats normaux à anormaux était faible et un nombre égal de sujets ont présenté des changements de résultats anormaux à normaux. On n'a constaté aucun effet indésirable sur le col de l'utérus et le vagin.

***Innocuité générale***

Les données de toutes les études cliniques (n = 2 501) avec NuvaRing® montrent qu'il est généralement sûr et bien toléré. Environ 15 % des personnes traitées avec NuvaRing® dans toutes les études cliniques avec NuvaRing® ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, surtout en raison d'effets indésirables spécifiquement liés à l'anneau, problèmes liés au dispositif et inconfort vaginal. Les effets indésirables les plus souvent signalés (5 %) étaient la vaginite, la céphalée, l'infection des voies respiratoires supérieures, la leucorrhée, la sinusite et les nausées. Il ne semblait pas y avoir une incidence accrue de ces effets indésirables avec le traitement à long terme au moyen de NuvaRing® et il n'y avait pas de différence cliniquement significative dans l'incidence des effets indésirables courants pouvant être attribuée à des différences des caractéristiques démographiques : âge, indice de masse corporelle, race et statut du traitement (nouvelle patiente/changement de médicament). Il n'y avait pas de changements cliniquement pertinents, par rapport aux valeurs initiales, des résultats des analyses de la chimie du sang, d'hématologie ou du rythme cardiaque.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

**Pharmacologie chez l'animal et *in vitro***

Les études de pharmacologie chez l'animal et les études *in vitro* de liaison aux récepteurs indiquent que l'étonogestrel est un progestatif hautement sélectif (voir le tableau 13) sans effets œstrogéniques, et uniquement une androgénicité résiduelle.

**Tableau 13 – Comparaison de l'affinité relative du désogestrel, de l'étonogestrel et de la progestérone pour le récepteur de la progestérone dans le cytosol utérin***

| | **Myomètre de la lapine** | **Myomètre humain** |
|---|---|---|
| **désogestrel** | 5 | 2 |
| **étonogestrel** | 111 | 113 |
| **progestérone** | 32 | 18 |

* Les affinités de liaison ont été établies à 4 EC au moyen du standard de référence le 16α-éthyl-21-hydroxy-9-nor-prégn-4-ene-3,20-dione.

L'affinité de l'étonogestrel pour les récepteurs de la progestérone dans le cytosol utérin est d'environ 1/10 de celle de la 5α-dihydrotestostérone; ce qui indique une faible activité androgénique. L'affinité de l'étonogestrel au récepteur androgénique dans les cellules intactes MCF-7 était également bien plus faible que celle des autres progestogènes. Par conséquent, « l'indice de sélectivité » (ratio d'affinité pour les récepteurs progestogène/androgène) de l'étonogestrel dans les cellules MCF-7 intactes est élevé.

## TOXICOLOGIE

### Études sur la toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë ont été conduites chez les rates et les souris, par voies orale et intrapéritonéale. L'étonogestrel (ENG) était administré oralement par gavage (2 000 mg/kg), ou par injection intrapéritonéale (500 mg/kg). Aucune mortalité ne s'est produite aux doses utilisées. Ce résultat concorde avec les données publiées qui indiquent que les stéroïdes sexuels naturels et synthétiques ne produisent généralement qu'une faible activité toxique chez les animaux.

### Études sur la toxicité chronique

Les études de toxicité chronique comprenaient l'exposition à l'ENG par administration orale chez des rats (52 semaines) et des chiens (26 semaines). Chez les rats, des doses orales allant jusqu'à ~70 fois, et chez les chiens, jusqu'à ~160 fois, la dose quotidienne moyenne anticipée chez l'humain ont été administrées. En général, l'ENG a induit un profil de modifications endocrinologiques, en particulier dans les organes génitaux et les glandes annexes des rats et des chiens. Ces changements étaient reliés à la dose, généralement réversibles et probablement fondés sur l'activité hormonale de l'ENG. Des études sur des rats pendant jusqu'à 2 ans et sur des chiens pendant jusqu'à 5,8 ans au moyen d'implants contenant l'ENG n'ont pas révélé non plus d'anomalies générales ou locales pouvant être liées à l'ENG ou à l'implant. Ces études de toxicité chronique indiquent que l'ENG est dénué de propriétés toxiques intrinsèques. Cette constatation concorde avec l'observation que l'ENG est le métabolite biologiquement actif du désogestrel.

Des études de toxicité spéciales ont été effectuées sur les singes pendant un maximum de 3 mois à l'aide de suppositoires, d'anneaux vaginaux, ou de préparations orales contenant de l'étonogestrel (ENG) et de l'éthinylestradiol (EE). Les résultats montrent que le traitement au moyen de l'ENG et de l'EE à raison de doses intravaginales pouvant atteindre environ 25 fois et de doses orales pouvant atteindre 100 fois la dose vaginale anticipée chez l'humain ne produisait pas de signes manifestes de toxicité. L'exposition à long terme des singes à un anneau placebo en éthylène-acétate de vinyle contenant des copolymères a également montré que celui-ci était exempt d'effets locaux ou généraux. Tous les effets pourraient être attribués aux effets pharmacologiques des stéroïdes libérés par l'anneau. Ces observations confirment la pertinence de NuvaRing® pour l'utilisation vaginale chez l'humain.

Dans d'autres études, plusieurs éléments de l'anneau vaginal contraceptif combiné ont été testés par voie non vaginale. Des extraits de matériaux en éthylène-acétate de vinyle n'ont causé ni sensibilisation ni irritation au contact direct avec les tissus de souris et de cobayes *in vivo*. L'implantation de matériau en éthylène-acétate de vinyle (avec ou sans étonogestrel) n'a causé

aucun effet toxique, irritant ou sensibilisant chez les lapins, les rats et les chiens. Les substances potentiellement relargables extraites conformément aux directives ISO n'étaient pas cytotoxiques en situations *in vitro*.

Le potentiel cancérigène de l'ENG et du copolymère en éthylène-acétate de vinyle a été évalué chez les rats au moyen d'implants sous-cutanés contenant l'éthylène-acétate de vinyle et diffusant l'ENG en continu, jusqu'à 40 fois la dose vaginale chez l'humain, pour une période de deux ans. Plusieurs évaluations, consistant en observations physiques, poids corporel, consommation d'aliments, hématologie, examens macroscopiques post-mortem et évaluation histopathologique (55 tissus y compris le site de l'implant), ont eu lieu. Les données montrent que les implants contenant l'éthylène-acétate de vinyle libérant en continu l'ENG sont dénués de propriétés oncogènes.

Puisque l'étonogestrel est le métabolite biologiquement actif du désogestrel et que les profils métaboliques des deux composés sont très similaires, on peut obtenir des observations des études de cancérogénicité déjà effectuées avec le désogestrel. Dans ces études, le désogestrel était administré par voie orale pendant 81 semaines, soit à des souris à des taux de 2 fois, 20 fois et 200 fois la dose de désogestrel chez l'humain, soit à des rats pendant 104 semaines. Aucune de ces études ne fait état de modifications néoplasiques. La conclusion que le désogestrel et par conséquent l'étonogestrel étaient non cancérigènes peut également être dérivée des études déjà effectuées chez les rats, les chiens et les singes au moyen du traitement associant le désogestrel et l'éthinylestradiol par voie orale. Dans ces études, les souris et les rats ont été traités pendant 80 semaines et 104 semaines, respectivement à des taux de 2 fois, 20 fois et 200 fois la dose chez l'humain. L'induction d'adénome pituitaire et de tumeur de la glande mammaire observée chez les souris et les rats dans ces études a été entièrement attribuée à l'élément œstrogénique. Des chiens ont été traités pendant trois ans à des taux de 2 fois, 10 fois et 25 fois la dose anticipée chez l'humain et des singes ont été traités pendant trois ans à des taux de 2 fois, 10 fois et 50 fois la dose chez l'humain. Chez ces espèces uniquement, des changements non néoplasiques attendus ont été observés, et aucun effet oncogène n'a été constaté. Pour conclure, les études de toxicité et d'oncogénicité chroniques ont démontré qu'il n'existait aucune preuve de cancérogénicité de l'ENG, de l'EE ou du copolymère en éthylène-acétate de vinyle.

**Études sur la reproduction**

Les études sur la toxicité pour la reproduction ont été menées sur des rats (Segment I et Segment II) et des lapins (Segment II). Puisque la grossesse est une contre-indication à l'utilisation de l'anneau vaginal, aucune étude de Segment III n'a été réalisée. La dose appliquée est d'environ 500 fois la dose quotidienne moyenne anticipée chez l'humain. Le traitement n'a pas eu d'effet indésirable sur les paramètres de naissance par accouchement (après arrêt du traitement), ce qui indique l'absence d'effet de l'ENG sur le retour à la fécondité après la suppression avec l'ENG. Chez les rats et les lapins, des doses d'ENG allant jusqu'à ~250 fois la dose anticipée chez l'humain n'étaient ni embryotoxiques ni tératogènes. Cette conclusion est étayée par les données précédentes signalées qui utilisaient le désogestrel. Par conséquent, conformément aux données historiques sur le désogestrel et aux données récentes sur l'ENG, on conclut que l'ENG ne présente aucun risque toxicologique pour la reproduction.

**Études sur la mutagenèse**
Les études sur l'étonogestrel n'ont également révélé aucun effet génotoxique objectivé par le test de mutation inverse *in vitro* Ames/Salmonella, le test d'aberration chromosomique dans les cellules CHO ou le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris.

## RÉFÉRENCES


1. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. Am J Obstet Gynecol 2002;186(3):389-395.
2. van Bragt AJM, van den Heuvel MW, Doorstam DP, et al. An open-label, randomized, parallel group trial in healthy female subjects to compare the pharmacokinetics of ethinyl estradiol of NuvaRing®, to a contraceptive patch (EVRA™) and an oral contraceptive (Microgynon® 30) – NL0056998.
3. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. J Natl Cancer Inst 2002;94(18):1406-14.
4. Dieben THOM, Kepers M, Ramakers-van Moorsel CJA. An open-label, multicenter trial in healthy young women, to evaluate the effects of the combined contraceptive vaginal ring (Org 37681) on endometrial histology (non-comparative) and on bone mineral density compared to an intrauterine contraceptive device – NL0049743.
5. Dieben TOM, Roumen JME, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. Obstet Gynecol 2002; 100(3):585-593.
6. Dinger, Transatlantic Active Surveillance on Cardiovascular Safety of NuvaRing (TASC).
7. van Emous J, Pit D. Cervical and vaginal safety of NuvaRing®: assessment of the risk of cervical cancer and reflection in the product labeling. NL0052609.
8. Food and Drug Administration, Office of surveillance and epidemiology. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf.
9. Franco EL, Durte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer : epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001;164:1017-25.
10. Guillebaud J. Contraception. Your questions answered. 2nd edition. Churchill Livingstone, New York, 1993.
11. Hammond GL, Bocchinfuso WP, Orava M, et al. Serum distribution of two contraceptive progestins : 3-ketodesogestrel and gestodene. Contraception 1994; 50: 301-18.
12. Haring T, Mulders TMT. The combined contraceptive ring NuvaRing® and spermicide co-medication. Contraception 2003;67(4):271-272.
13. van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations : the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. Contraception 2005; 72: 168-74.
14. Kaptein M, Zampaglione E. Expulsion of NuvaRing® is low. Obstet Gynecol 2005;105 (SUPPL.4):56S.
15. Killick S. Complete and robust ovulation inhibition with NuvaRing®. Eur J Contracept Reprod Health Care 2002; 7 (Suppl 2):13-18.

16. Kuhnz W, Pfeffer M, Al-Yacoub G. Protein binding of the contraceptive steroids gestodene, 3-keto-desogestrel and ethinylestradiol in human serum. J Steroid Biochem 1990; 35: 313-8.

17. Miller L, Verhoeven CHJ, in't Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. Obstet Gynecol 2005; 106: 473-82.

18. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ. 2012 May 10; 344:e2990.

19. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection : the IARC multi-centric case-control study. Lancet 2002;359(9312):1085-92.

20. Mulders TMT, Dieben TOM. Ovulation inhibition of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing®. Fertil Steril 2001;75:865-70.

21. Mulders TMT, Dieben TOM, Coelingh Bennink HJT, Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. Human Reproduction 2002; 17(10):2594-2599.

22. Novak A, de la Loge C, Abetz L, van der Meulen E. The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing®: an international study of user acceptability. Contraception 2003;67:187-94.

23. Roumen F. Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing®. Eur J Contracept Reprod Health Care 2002; 7 (Suppl 2):19-24.

24. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, Dieben TOM. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. Human Reprod 2001;16:469-75.

25. Roumen FJME, Boon ME, van Velzen D, Dieben TOM, Coelingh Bennink HJT. The cervico-vaginal epithelium during 20 cycles' use of a combined contraceptive vaginal ring. Human Reprod 1996;11:2443-8.

26. Roumen FJME, Dieben TOM. Clinical acceptability of an ethylene-vinyl-acetate nonmedicated vaginal ring. Contraception 1999;59:59-62.

27. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, Sorel M, Quesenberry CP Jr, Cooper WO. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. Contraception. 2013 Jan;87(1):93-100.

28. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives : a systematic review. Lancet 2003;361(9364):1159-67.

29. Szarewski A. High acceptability and satisfaction with NuvaRing® use. Eur J Contracept Reprod Health Care 2002;7 (Suppl 2):31-36.

30. Thomsen T, Dogterom P, Fiala S, Doorstam DP, van den Heuvel MW. An open-label, randomized, two-way cross-over trial to evaluate the effect of orally administered amoxicillin on the pharmacokinetics of Org 37681 (NuvaRing®) in healthy female subjects – NL0045816.

31. Thomsen T, Dogterom P, Fiala S, Doorstam DP, van den Heuvel MW. An open-label, randomized, two-way cross-over trial to evaluate the effect of orally administered doxycycline on the pharmacokinetics of Org 37681 (NuvaRing®) in healthy female subjects – NL0045686.

32. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. Clin Pharmacokinet 2000;39:233-42.

33. Van Laarhoven JHA, Kruft MAB, Vromans H. In vitro release properties of etonogestrel and ethinyl estradiol from a contraceptive vaginal ring. Int J Pharmaceutics 2002;232:163-73.

34. Verhoeven CHJ, Aris EMD, Ramakers-van Moosel CJA. An open-label, four-arm, randomized, group-comparative, multicenter trial to investigate continuous regimens with NuvaRing® in healthy female volunteers. Clinical Trial Report on Protocol 34230, NL0055724.

35. Verhoeven CHJ, Dieben TOM. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing®, and tampon co-usage. Contraception 2004; 69 (3): 197-199.

36. Verhoeven C, Heuvel M vd, Mulders TMT, Dieben TOM. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing®, and antimycotic co-medication. Contraception 2004;69(2):129-132.

37. Verhoeven CHJ, van Kuijk JHM, Smeets JMW, Ramakers-van Moorsel CJA. An open-label, two-arm, randomized, cross-over, pharmacokinetic interaction trial with NuvaRing® and either vaginally administered anti-mycotics or tampons in healthy female volunteers – NL0039878.

38. Verhoeven CHJ, Marintcheva-Petrova MZ, Nelissen JMDT. An open-label, randomized, group-comparative, multi-center trial to evaluate the vaginal bleeding characteristics of NuvaRing® versus an oral contraceptive in healthy female volunteers – NL0052159.

39. Verhoeven CHJ, Marintcheva-Petrova MZ, Ramakers-van Moorsel CJA. A single center, open-label, randomized, comparative pharmacodynamic trial with NuvaRing® versus an oral contraceptive in healthy female volunteers – NL 0048713.

40. Verhoeven CHJ, Marintcheva-Petrova MZ, Ramakers-van Moorsel CJA. A single center, open label, randomized, comparative pharmacodynamic trial with NuvaRing® versus an oral contraceptive in healthy female volunteers – NL0048713.

41. Vree M. Lower hormone dosage with improved cycle control. Eur J Contracept Reprod Health Care 2002;7 (Suppl 2):25-30.

42. WHO Library Cataloguing – Selected practice recommendations for contraceptive use.

43. Winkler UH, Oberhoff C, Bier U, Schindler AE, Gillain D. Hemostatic effects of two oral contraceptives containing low doses of ethinyl estradiol and either gestodene or norgestimate : an open, randomized, parallel-group study. Int J Fertil 1995;40:260-268.

# PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**NUVARING®**
**anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol**

**ANNEAU VAGINAL CONTRACEPTIF**

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NuvaRing®, et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NuvaRing®. Pour toute question au sujet de l'utilisation de ce produit, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**LISEZ ATTENTIVEMENT CE FEUILLET AVANT DE COMMENCER À UTILISER NUVARING®.**

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Les raisons d'utiliser ce médicament**
NuvaRing® est un anneau vaginal contraceptif flexible qui est utilisé pour la prévention de la grossesse.

**Les effets de ce médicament**
Étant donné que NuvaRing® est un contraceptif qui libère deux différents types d'hormones, un œstrogène et un progestatif, on le qualifie de contraceptif hormonal combiné. NuvaRing® libère une dose de 120 µg d'étonogestrel, le progestatif, et de 15 µg par jour d'éthinylestradiol, l'œstrogène. NuvaRing® agit en libérant une dose continue de progestatif et d'œstrogène dans l'organisme. L'anneau est inséré dans le vagin et laissé en place pendant trois semaines d'affilée.

À l'instar des autres contraceptifs hormonaux combinés, NuvaRing® fonctionne de deux façons :

1. Il inhibe la libération mensuelle de l'ovule par les ovaires.
2. Il modifie le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui ralentit le mouvement des spermatozoïdes vers l'utérus, réduisant ainsi davantage le risque de fécondation.

Lorsqu'il est utilisé comme prescrit, NuvaRing® constitue une façon très efficace de prévenir la grossesse.

Si NuvaRing® est utilisé conformément aux instructions, son efficacité pour prévenir la grossesse est de 98 à 99 %. Ainsi, sur 100 femmes qui utiliseront NuvaRing® pendant un an, environ une ou deux deviendront enceintes. Votre risque de devenir enceinte augmente si NuvaRing® n'est pas utilisé exactement selon les instructions.

**Autres moyens de prévenir la grossesse**
Il existe d'autres méthodes de contraception.

Le tableau suivant donne le taux de grossesse observé pour différentes méthodes de contraception, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en une année.

**Taux de grossesse par 100 femmes par année**

| | |
|---|---|
| Pilule combinée | moins de 1 à 2 |
| Anneau vaginal contraceptif | entre 1 et 2 |
| Dispositif intra-utérin (DIU ou stérilet) | moins de 1 à 6 |
| Condom avec spermicide (gelée ou mousse) | 1 à 6 |
| Minipilule | 3 à 6 |
| Condom | 2 à 12 |
| Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse) | 3 à 18 |
| Spermicide | 3 à 21 |
| Éponge avec spermicide | 3 à 28 |
| Cape cervicale avec spermicide | 5 à 18 |
| Continence périodique ou toute autre méthode rythmique | 2 à 20 |
| Aucune contraception | 60 à 85 |

Les taux de grossesse varient grandement parce que toutes les personnes ne pratiquent pas une même méthode de contraception avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant vers le bas de la gamme. D'autres peuvent s'attendre à des taux de grossesse qui se situent davantage vers le milieu de la gamme.

Des contraceptifs hormonaux (comme NuvaRing®) procurent des avantages importants par rapport aux autres méthodes de contraception. Ils comportent toutefois des risques que les autres méthodes n'ont pas. Votre médecin est la personne tout indiquée pour vous informer des risques possibles et de leurs conséquences.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**
Les contraceptifs hormonaux combinés ne conviennent pas à toutes les femmes. Les personnes qui sont atteintes des affections suivantes ou qui l'ont été dans le passé ne doivent pas utiliser de contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) :

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs. Pour plus d'information, veuillez vous référer à la section **RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX**, **Troubles de la circulation sanguine**;
- accident vasculaire cérébral, crise cardiaque, douleurs thoraciques (angine de poitrine) ou autres troubles de la circulation sanguine dans le cerveau;
- maladie des valvules du cœur avec complications;
- anomalies connues du système de coagulation sanguine augmentant le risque de caillots;
- hypertension grave;
- diabète avec lésions des vaisseaux sanguins;
- taux sanguins très élevés de cholestérol ou de triglycérides;

- vous fumez et avez plus de 35 ans;
- vous subissez une intervention chirurgicale majeure et vos mouvements sont limités pendant une longue période (veuillez vous référer à la section **RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX**, **Troubles de la circulation sanguine**);
- cancer connu ou présumé des seins ou des organes génitaux;
- tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou d'autres produits contenant de l'œstrogène;
- ictère (jaunissement des yeux ou de la peau), maladie du foie ou tumeur au foie;
- cancers causés ou aggravés par l'œstrogène;
- maladies des yeux, lésions des yeux, défauts visuels ou perte de vision;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'un type de migraine appelé « migraine avec aura »;
- pertes sanguines vaginales anormales qui n'ont pas encore été diagnostiquées;
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de lipides dans votre sang;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- réaction allergique ou hypersensibilité aux hormones utilisées dans les contraceptifs ou à tout autre composant de NuvaRing®.

**Les ingrédients médicinaux**
Étonogestrel et éthinylestradiol

**Les ingrédients non médicinaux importants**
Copolymères d'éthylène-acétate de vinyle et stéarate de magnésium. NuvaRing® ne contient pas de latex.

**Les formes posologiques**
Anneau vaginal à libération lente – 11,4 mg d'étonogestrel et 2,6 mg d'éthinylestradiol diffusant 120 µg d'étonogestrel et 15 µg d'éthinylestradiol par jour

NuvaRing® est offert en boîtes d'un et de trois sachets.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes**

**La cigarette augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires (au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins) associés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente avec l'âge (particulièrement à partir de 35 ans) et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, NuvaRing® ne doit pas être utilisé chez les femmes qui ont plus de 35 ans et qui fument.**

**NuvaRing® (à l'instar de tout autre contraceptif hormonal) NE PROTÈGE PAS contre l'infection au VIH (le SIDA) ou contre d'autres infections sexuellement transmissibles (IST). Pour se protéger contre les IST, il faut utiliser des préservatifs en latex ou en polyuréthanne en même temps que NuvaRing®.**

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NuvaRing® si :**

- vous prenez d'autres médicaments, qu'ils soient délivrés sur ordonnance ou en vente libre, car ceux-ci peuvent entraver l'action de NuvaRing®.
- vous devez subir une intervention chirurgicale majeure.
- vous avez :
  - des antécédents familiaux de cancer du sein;
  - des troubles des seins, y compris des douleurs, des écoulements du mamelon, des indurations ou des masses.
- vous avez des antécédents familiaux de problèmes circulatoires liés à la coagulation du sang, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux ou vous présentez ces affections.
- vous souffrez de diabète.
- vous faites de l'embonpoint.
- vous souffrez d'hypertension.
- vous avez des taux anormaux de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés).
- vous êtes fumeuse de cigarettes.
- vous souffrez de maux de tête liés aux migraines.
- vous avez une maladie de cœur ou de rein.
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'épilepsie.
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression nerveuse.
- vous avez des fibromes utérins.
- vous avez une affection de la vésicule biliaire ou du pancréas.
- vous prévoyez subir une intervention chirurgicale.
- vous avez des antécédents de jaunisse ou d'autres affections du foie.

Votre médecin peut vous dire si vous avez des conditions pouvant présenter un risque pour vous. L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) doit toujours être supervisée par votre médecin, comprenant des visites de suivi régulières pour déceler les effets secondaires associés à son utilisation. Au cours de la visite, l'examen peut comprendre une lecture de la tension artérielle et un examen des seins, de l'abdomen et un examen pelvien comprenant le test de Pap. Une deuxième consultation du médecin doit avoir lieu trois mois après la première consultation ou plus tôt. Par la suite, un examen annuel est recommandé. N'utilisez NuvaRing® que sur recommandation du médecin et suivez attentivement toutes ses directives. Utilisez NuvaRing® exactement comme il a été prescrit, sinon vous pourriez devenir enceinte.

Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous utilisez NuvaRing®.

NuvaRing® ne convient pas toujours aux femmes ayant des affections qui rendent le vagin plus susceptible à l'irritation ou à l'ulcération. Dans certains cas, du tissu (fibreux) vaginal peut se développer autour de l'anneau. Il doit alors être retiré par un médecin.

La grossesse est presque toujours plus risquée que l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés. Toutefois, le risque lié aux contraceptifs hormonaux peut être plus élevé chez les femmes de plus de 35 ans et qui fument.

Si vous et votre médecin décidez que, dans votre cas, les bienfaits de NuvaRing® surpassent les risques liés à son utilisation, vous devez tenir compte de ce qui suit :

**RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX**

Les études menées spécifiquement sur l'administration vaginale d'hormones contraceptives (comme dans NuvaRing®) sont limitées. L'information présentée ci-dessous provient d'études sur des contraceptifs oraux (la « pilule ») et pourrait s'appliquer également à NuvaRing®.

**Troubles de la circulation sanguine (y compris caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)**

Les caillots sanguins peuvent se former que vous preniez ou non des contraceptifs hormonaux. Ils peuvent également se former pendant la grossesse. Le risque est plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés, y compris NuvaRing®, que chez les femmes ne les utilisant pas, mais moins élevé que le risque en cours de grossesse. Informez-vous auprès de votre médecin pour connaître quelles options s'offrent à vous.

Des caillots sanguins peuvent aussi se produire, bien que très rarement, dans les vaisseaux du cœur (causant une crise cardiaque) ou du cerveau (causant un AVC). Des caillots sanguins, extrêmement rares, peuvent se loger dans le foie, l'intestin, le rein ou l'œil.

Après un épisode mettant en cause un caillot, le rétablissement n'est pas toujours complet. Il peut en résulter, très occasionnellement, des incapacités permanentes graves, et le blocage par le caillot sanguin peut même être fatal.

Si vous avez à subir une opération, si vous devez rester alitée pendant un certain temps, ou si vous ne devez pas marcher (par exemple, lorsque vous avez une jambe dans le plâtre ou que vous portez un bandage pour traiter des varices), le risque de caillot sanguin peut être temporairement plus élevé. Le risque peut être encore plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Si tel est le cas, informez-vous le plus tôt possible auprès de votre médecin sur ce que vous devriez faire. Votre médecin pourrait vous recommander de cesser votre usage de la contraception hormonale pendant plusieurs semaines avant la chirurgie ou au moment de l'immobilisation. Votre médecin vous dira également quand vous pourrez reprendre l'utilisation de NuvaRing® après vous être remise sur pied.

Si vous remarquez des signes possibles de caillots sanguins, cessez l'usage de NuvaRing® et consultez immédiatement votre médecin (**voir les symptômes dans la section EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**).

**Contraceptifs hormonaux et cancer**

**Cancer du sein :** Le cancer du sein a été observé un peu plus souvent chez les femmes prenant la « pilule » que chez les femmes du même âge ne prenant pas la « pilule ». On ne sait pas si le risque accru de cancer du sein est attribuable à l'usage d'un contraceptif hormonal. Il se peut que les femmes prenant un tel contraceptif hormonal aient été examinées plus souvent, de sorte que le cancer du sein a été dépisté plus tôt.

Les facteurs de risque les plus importants du cancer du sein sont l'avancement en âge et des antécédents très marqués de cancer du sein dans la famille (mère et sœur). Parmi les facteurs de risque établis figurent le fait d'avoir eu ses premières menstruations avant l'âge de 12 ans, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant, le fait d'avoir eu une première grossesse à terme après 30 ans, le fait de ne jamais avoir allaité et la consommation quotidienne d'alcool.

Vous devriez communiquer avec votre médecin si vous sentez une grosseur au sein. Vous devriez également discuter avec votre médecin de l'auto-examen des seins. L'examen annuel des seins par un professionnel de la santé est recommandé pour toutes les femmes. Vous devriez également informer votre médecin si un membre de votre famille a, ou a déjà eu le cancer du sein (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Cancer du col de l'utérus :** Certaines études font état d'une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux, bien que ce résultat puisse être lié à des facteurs autres que l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Cependant, il existe un nombre insuffisant de données à ce sujet pour permettre d'éliminer la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

On pense qu'une infection chronique au virus du papillome humain (VPH) est le facteur de risque le plus important du cancer du col de l'utérus. Chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés pendant longtemps, le risque de cancer du col de l'utérus peut être légèrement plus élevé. Ce résultat peut ne pas être attribuable à la « pilule » elle-même, mais au comportement sexuel et à d'autres facteurs.

**Tumeurs au foie :** Dans de rares cas, des tumeurs bénignes au foie et, encore plus rarement, des tumeurs malignes au foie ont été signalées chez des utilisatrices de la « pilule ». Ces tumeurs peuvent provoquer un saignement interne. Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur intense ou une masse dans l'abdomen.

**Affection de la vésicule biliaire**

Les utilisatrices de contraceptifs hormonaux courent un risque plus grand d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

**Utilisation pendant la grossesse**
La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs hormonaux. Toutefois, rien n'indique que la « pilule » a des effets néfastes sur le fœtus. Vous devriez vous informer auprès de votre médecin sur les risques pour l'enfant à naître de tout médicament pris pendant la grossesse.

**Utilisation pendant l'allaitement**
On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs se retrouvent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait si l'utilisation des contraceptifs hormonaux n'est pas reprise tant que l'allaitement se poursuit. Certains médicaments peuvent passer du lait maternel au bébé et peuvent entraîner un jaunissement de la peau (jaunisse) et un grossissement des seins.

**Grossesse après l'arrêt de l'utilisation de NuvaRing®**
La menstruation peut être retardée après l'arrêt des contraceptifs hormonaux. Rien n'indique que l'utilisation des anneaux vaginaux contraceptifs réduit la fécondité. Il est sage de retarder la grossesse jusqu'à ce qu'il se soit produit une menstruation après que l'on a cessé d'utiliser les contraceptifs hormonaux; de cette façon, il est plus facile de déterminer à quelle date la grossesse a commencé. Votre médecin peut vous recommander d'utiliser une autre méthode de contraception (non hormonale) pendant cette période.

**Saignements irréguliers**
Au cours de l'utilisation de NuvaRing®, un saignement vaginal imprévu (tacheture ou métrorragie) peut se produire entre les menstruations chez certaines femmes. Vous pourriez avoir besoin d'une protection hygiénique, mais continuez à utiliser l'anneau normalement. Si le saignement irrégulier continue, devient important ou recommence, prévenez votre médecin.

**Rupture de l'anneau**
Dans de très rares cas, NuvaRing® peut se rompre. Il y a peu de risque qu'un anneau cassé provoque un surdosage, car l'anneau ne libérera pas une quantité plus importante d'hormones contraceptives. En cas de rupture de NuvaRing®, son expulsion est plus susceptible de se produire (voir **Que dois-je faire en cas de rupture de NuvaRing®?**). Par conséquent, si vous remarquez que votre anneau NuvaRing® s'est cassé, jetez-le et remplacez-le par un nouvel anneau dès que possible.

**Risque pour le partenaire**
Les effets des hormones libérées par NuvaRing® sur le partenaire de sexe masculin pendant les rapports sexuels n'ont pas été étudiés.

Au cours de l'utilisation après la commercialisation du médicament, des cas d'inconfort au niveau du pénis (p. ex. douleur, éruption cutanée, bleu et éraflure) ont été rapportés.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux combinés (comme NuvaRing®) et empêcher NuvaRing® de fonctionner normalement. Cela peut rendre les contraceptifs hormonaux moins efficaces pour ce qui est de prévenir la grossesse ou provoquer des saignements inattendus (tachetures ou saignements intermenstruels). Les contraceptifs hormonaux peuvent aussi interférer sur le fonctionnement d'autres médicaments.

Veuillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments ou des produits à base de plantes, y compris ceux qui sont en vente libre. Veuillez également prévenir tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou bien le pharmacien qui le délivre) que vous utilisez NuvaRing®. Ils peuvent vous dire si vous avez besoin d'une méthode supplémentaire de contraception et, le cas échéant, pendant combien de temps.

Les médicaments pouvant interagir avec NuvaRing® comprennent :
- les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie (p. ex., lamotrigine, primidone, phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate), de la tuberculose (p. ex., rifampicine, rifabutine), des infections au VIH (p. ex., ritonavir, névirapine) et des infections par le virus de l'hépatite C (p. ex., bocéprévir, télaprévir)
- des antibiotiques (p. ex., pénicillines, tétracyclines, métronidazole) contre les maladies infectieuses
- des antifongiques (griséofulvine)
- des anticoagulants (médicaments pour éclaircir le sang)
- les remèdes à base d'extrait de millepertuis
- les médicaments antihypertenseurs (contre la tension artérielle élevée)
- les médicaments antidiabétiques et l'insuline (contre le diabète)
- la prednisone
- les sédatifs et les somnifères (p. ex., benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- les antiacides
- d'autres médicaments tels que phénylbutazone, antihistaminiques, analgésiques, préparations antimigraineuses ou vitamine E
- les médicaments qui abaissent le cholestérol (p. ex., clofibrate)
- la cyclosporine
- les antidépresseurs (p. ex., clomipramine)
- la vitamine $B_{12}$

**Puis-je employer des tampons tout en utilisant NuvaRing®?**
Les concentrations sanguines des hormones libérées par NuvaRing® n'étaient pas modifiées lorsque les femmes utilisaient des tampons en même temps que NuvaRing®. On ne sait pas dans quelle mesure ceci affecte l'innocuité de NuvaRing® et la protection qu'il offre contre la grossesse. Insérez NuvaRing® avant d'insérer un tampon. Vous devriez faire particulièrement attention lors du retrait d'un tampon pour être sûre que l'anneau ne ressort pas accidentellement. Si cela se produit, il suffit de rincer l'anneau à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et de le réinsérer immédiatement.

**Puis-je prendre des médicaments vaginaux?**
Les concentrations sanguines des hormones libérées par NuvaRing® n'étaient pas modifiées lorsque les femmes utilisaient des spermicides vaginaux en suspension aqueuse (produits à base de nonoxynol ou de N-9) en même temps que NuvaRing®.

Les concentrations sanguines des hormones libérées par NuvaRing® ont été accrues chez les femmes utilisant un médicament vaginal (nitrate de miconazole), en suspension huileuse ou aqueuse, pour une infection aux levures alors que NuvaRing® était en place. Par conséquent, cela peut également se produire avec d'autres médicaments contre les infections aux levures. La portée clinique de cette augmentation n'est pas connue. On ignore dans quelle mesure

l'utilisation à long terme des spermicides ou des médicaments contre les infections aux levures avec NuvaRing® affecte son innocuité et la protection qu'il offre contre la grossesse.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Ce que vous devez savoir si vous décidez de prendre des contraceptifs oraux**
Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages des contraceptifs hormonaux l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

1. Après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique, votre médecin vous indiquera quel est le bon moment pour commencer à utiliser des contraceptifs hormonaux.
2. Il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre des contraceptifs hormonaux pour se donner une période de repos.

Pour de plus amples renseignements sur les anneaux vaginaux contraceptifs, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Dose habituelle**
NuvaRing® est un contraceptif conçu pour une administration mensuelle. L'anneau doit être inséré dans votre vagin. Vous pouvez vérifier la présence de NuvaRing® vous-même quand vous le souhaitez. Une fois l'anneau inséré, il libère en continu une faible dose d'hormones dans votre organisme. L'anneau reste en place pendant 3 semaines et est ensuite retiré pendant une semaine. Il n'est ni nécessaire ni recommandé de retirer NuvaRing® pendant les rapports sexuels.

**LISEZ ATTENTIVEMENT LES DIRECTIVES SUIVANTES**

Pour la meilleure protection anticonceptionnelle, utilisez NuvaRing® exactement selon les instructions. Insérez un NuvaRing® dans le vagin et laissez-le en place pendant trois semaines d'affilée. Enlevez-le pour une période d'arrêt d'une semaine, puis insérez un nouvel anneau. Pendant cette période d'une semaine, vous devez normalement avoir votre menstruation. Votre médecin devrait vous examiner au moins une fois par année.

N'utilisez pas le produit pour toute autre condition que celle visée par la prescription. Ne donnez NuvaRing® à personne d'autre.

Vous ne devez pas utiliser NuvaRing® s'il vous a été délivré il y a plus de quatre mois ou si la date de péremption est passée. La date de délivrance et la date de péremption sont indiquées sur la boîte et sur le paquet.

Ne pas utiliser l'anneau si vous remarquez un changement de couleur ou un signe visible de détérioration.

Pendant l'utilisation de NuvaRing®, n'envisagez pas un diaphragme ou une cape cervicale comme méthode anticonceptionnelle d'appoint, car NuvaRing® peut entraver le placement et le positionnement corrects de ces dispositifs.

**Quand commencer à utiliser NuvaRing®?**
Suivez les instructions dans l'une des sections ci-dessous pour savoir quand commencer à utiliser NuvaRing®.

Si vous n'avez pas utilisé de contraceptif hormonal le mois dernier
Insérez NuvaRing® dans les cinq premiers jours de votre cycle (c.-à-d. les jours 1 à 5 suivant votre menstruation). Assurez-vous d'utiliser en même temps une méthode contraceptive (méthode de barrière) telle que les préservatifs pour hommes ou les spermicides pendant les sept premiers jours d'utilisation de NuvaRing® durant le premier cycle.

En remplacement d'un contraceptif hormonal combiné (pilule anticonceptionnelle contenant un œstrogène et un progestatif)
Choisissez n'importe quel jour pour remplacer votre contraceptif hormonal combiné antérieur par l'anneau NuvaRing®, mais pas après le jour où vous auriez entamé un nouveau cycle. Si vous preniez votre contraceptif hormonal de manière continue et adéquate, vous n'avez pas besoin de méthode contraceptive supplémentaire.

En remplacement d'un progestatif (pilule minidosée, implant, injection ou stérilet libérant un progestatif)
- Si vous preniez la pilule minidosée, vous pouvez cesser de la prendre n'importe quel jour du mois et passer à NuvaRing®. Insérez NuvaRing® le jour suivant immédiatement votre dernière pilule.
- Si vous aviez un implant, un stérilet progestatif ou un contraceptif injectable, commencez à utiliser NuvaRing® le jour même où votre implant ou votre stérilet est retiré, ou le jour où vous deviez normalement recevoir votre injection suivante.

Si vous utilisiez un progestatif, employez une méthode anticonceptionnelle complémentaire comme des préservatifs et/ou un spermicide pendant les sept premiers jours après l'insertion de NuvaRing®.

**Utilisation après une grossesse ou un avortement spontané ou provoqué**

**Consultez votre médecin au sujet de l'utilisation de NuvaRing® après un avortement spontané ou provoqué, un accouchement ou toute autre situation qui n'a pas été décrite dans ce feuillet de renseignements pour le consommateur.**

**Comment insérer l'anneau NuvaRing®?**

1. Après avoir lavé et séché vos mains, retirez NuvaRing® du sachet. Conservez le sachet afin de disposer adéquatement de l'anneau après son utilisation. Choisissez la position la plus confortable pour vous (figure 1).

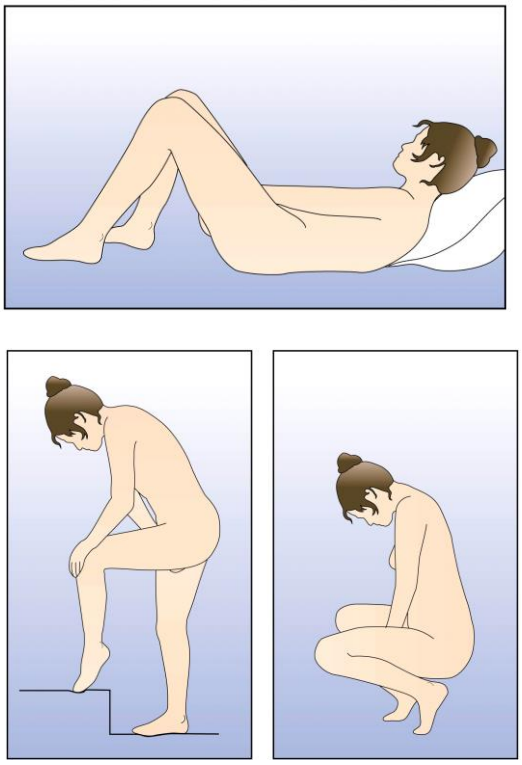


**Figure 1 : Positions pour l'insertion de NuvaRing®.**

2. Pincez les côtés de NuvaRing® entre le pouce et l'index (figure 2) et poussez doucement l'anneau plié dans votre vagin (figure 3). La position exacte de NuvaRing® dans le vagin n'est pas essentielle à son efficacité.

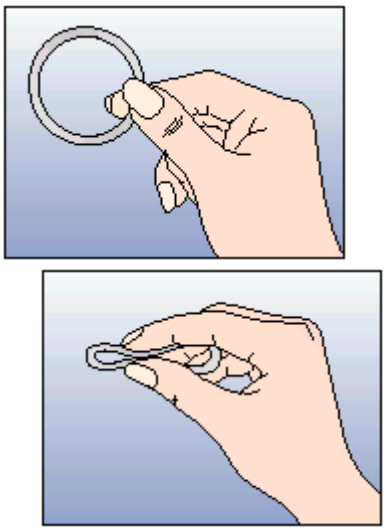


**Figure 2 : Tenez NuvaRing® et comprimez les côtés.**

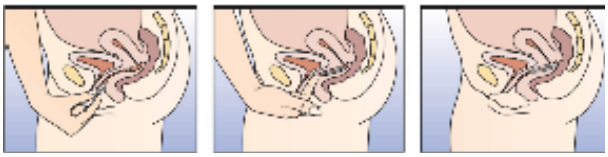


**Figure 3 : Insérez NuvaRing®.**

Certaines femmes sentent NuvaRing® dans le vagin, mais dans la majorité des cas, elles ne sont pas conscientes de sa présence. Si vous ressentez un inconfort, utilisez le doigt pour pousser doucement NuvaRing® plus loin dans le vagin. **Il n'y a aucun danger que NuvaRing® soit poussé trop loin dans le vagin ou qu'il disparaisse.**

3. Une fois inséré, gardez NuvaRing® en place pendant trois semaines d'affilée.

**Comment enlever NuvaRing®?**

1. Enlevez l'anneau trois semaines après son insertion, le même jour de la semaine où il a été inséré, plus ou moins à la même heure. Par exemple, si NuvaRing® est inséré un dimanche vers 22 heures, enlevez-le un dimanche trois semaines plus tard, vers 22 heures.

   Enlevez NuvaRing® en mettant l'index recourbé sous le rebord avant ou saisissez l'anneau entre l'index et le majeur et tirez (figure 4).

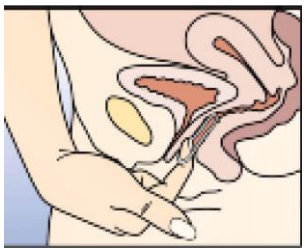


**Figure 4.**

2. Placez l'anneau utilisé dans le sachet en feuille d'aluminium et jetez-le avec précaution dans une poubelle hors de la portée des enfants et des animaux domestiques. Ne le jetez pas aux toilettes.

Si vous n'arrivez pas à retirer NuvaRing®, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Votre menstruation commencera normalement deux à trois jours après le retrait de l'anneau et pourrait ne pas finir avant l'insertion du suivant. **Pour maintenir la protection anticonceptionnelle, insérez le nouvel anneau une semaine après le retrait du précédent, même si vous avez toujours votre menstruation.**

**Quand insérer un nouvel anneau?**

Après une semaine sans anneau, insérez le nouveau le même jour de la semaine et à la même heure où le précédent a été enlevé au dernier cycle. Par exemple, si NuvaRing® a été enlevé un dimanche vers 22 heures, après la semaine de repos vous devriez en insérer un nouveau un dimanche vers 22 heures.

**Si NuvaRing® reste trop longtemps dans le vagin :**
Si NuvaRing® est resté dans le vagin une semaine supplémentaire ou moins (jusqu'à quatre semaines en tout), vous demeurez protégée. Enlevez l'anneau NuvaRing® et insérez-en un nouveau après une semaine sans anneau.

Si NuvaRing® est resté en place pendant plus de quatre semaines en tout, il existe une possibilité que vous deveniez enceinte. Vous devez vous assurer de ne pas être enceinte avant d'insérer un nouvel anneau. Vous devez utiliser une méthode anticonceptionnelle complémentaire comme les préservatifs et/ou un spermicide, jusqu'à ce que le nouveau NuvaRing® ait été en place sept jours d'affilée.

**Que dois-je faire en cas de rupture de NuvaRing®?**
Dans de rares cas, NuvaRing® peut se rompre au niveau de la soudure. Le cœur de NuvaRing® étant solide, son contenu demeurera intact et la libération d'hormones ne sera pas affectée de façon notable. En cas de rupture de NuvaRing®, son expulsion (sortie hors du vagin) risque de se produire (voir Si NuvaRing® glisse hors du vagin.) Si vous découvrez que l'anneau s'est rompu, vous devez jeter l'anneau aux poubelles et le remplacer par un nouvel anneau.

**Comment modifier la première journée d'insertion de NuvaRing®?**
Si vous souhaitez changer la journée de la semaine marquant le début d'un nouveau cycle de NuvaRing®, terminez le cycle en cours, puis ôtez l'anneau NuvaRing® le même jour de la semaine que celui où vous l'aviez inséré. Pendant la période sans anneau, vous pouvez choisir une nouvelle journée en insérant le nouvel anneau NuvaRing® dès qu'arrive le jour de votre choix. Cette journée de la semaine marquera le jour 1 du cycle. En aucun cas, la période sans anneau ne doit dépasser sept jours consécutifs.

Plus l'intervalle sans anneau est court, plus le risque de ne pas avoir de menstruation liée à votre cycle antérieur est élevé. Cependant, des tachetures ou des saignements peuvent se produire pendant l'utilisation de l'anneau suivant. Cette pratique ne doit avoir lieu qu'une seule fois et ne devrait pas faire partie du schéma posologique courant, car nous ne disposons pas de données à long terme sur l'innocuité de l'utilisation continue de NuvaRing®.

**Si vous manquez une période de menstruation :**
Assurez-vous que vous n'êtes pas enceinte si :

1. vous manquez une période de menstruation et que NuvaRing® était hors du vagin plus de trois heures pendant les trois semaines d'utilisation
2. vous manquez une période de menstruation et que vous aviez attendu plus d'une semaine pour insérer un nouvel anneau
3. vous avez suivi les instructions mais vous manquez deux périodes de menstruation d'affilée
4. vous avez laissé NuvaRing® en place pendant plus de quatre semaines

**Surdosage**
Le surdosage de contraceptifs hormonaux combinés peut causer des nausées, des vomissements, des saignements vaginaux ou d'autres irrégularités menstruelles. Compte tenu de la nature et de la conception de NuvaRing®, il est peu probable qu'un surdosage se produise. Si NuvaRing® se rompt, il ne libère pas une dose d'hormones plus élevée. Il n'existe aucun antidote, et tout traitement subséquent devrait être symptomatique.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Dose oubliée**
Si NuvaRing® glisse hors du vagin
Dans de rares cas, NuvaRing® peut glisser hors du vagin s'il n'a pas été correctement inséré, pendant le retrait d'un tampon, pendant les relations sexuelles ou durant un effort de défécation.

- Si NuvaRing® glisse hors du vagin, **et qu'il y est demeuré pendant moins de trois heures**, vous devriez encore bénéficier de la protection anticonceptionnelle. On peut rincer NuvaRing® avec de l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et le réinsérer dès que possible, sans attendre plus de trois heures suivant l'expulsion (s'il a glissé). Si vous avez perdu l'anneau NuvaRing®, vous devez en insérer un nouveau et le laisser en place pendant la même durée qu'aurait dû rester l'anneau perdu.
- Si NuvaRing® a été **plus de trois heures hors du vagin, durant la première ou la deuxième semaine,** vous ne serez peut-être pas protégée contre la grossesse. Insérez de nouveau l'anneau dès que vous vous en souvenez et utilisez une méthode anticonceptionnelle complémentaire, comme des condoms masculins ou des spermicides, jusqu'à ce que l'anneau NuvaRing® ait été en place continuellement **sept jours d'affilée**.

Si NuvaRing® glisse hors du vagin pendant plus de trois heures durant la troisième semaine d'utilisation, l'efficacité contraceptive peut en être réduite. Jetez l'anneau et choisissez l'une des deux options suivantes :

1. Insérer un nouvel anneau immédiatement. Remarque : le moment de l'insertion marque le début d'une nouvelle période d'utilisation de trois semaines. Il se peut que vous n'ayez pas de menstruation liée au cycle antérieur. Vous pourriez toutefois avoir des tachetures ou des métrorragies.
2. Attendez votre menstruation puis insérez un nouvel anneau pas plus de sept jours après le moment de retrait ou d'expulsion de l'anneau antérieur. Remarque : Il ne faut choisir cette option que si l'anneau a été continuellement en place pendant les sept jours précédents.

De plus, une méthode de barrière, comme un condom et/ou des spermicides, devrait être utilisée jusqu'à ce que l'anneau soit demeuré dans le vagin pendant sept jours de suite.

Chez les femmes présentant des affections du vagin tel le prolapsus utérin, NuvaRing® est plus susceptible de glisser hors du vagin.

Si la période sans anneau est prolongée
Si l'intervalle sans anneau a dépassé une semaine, il existe un risque de grossesse et il FAUT utiliser une méthode contraceptive, par exemple un condom ou un spermicide, jusqu'à ce que l'anneau NuvaRing® ait été en place pendant sept jours de suite. Communiquez immédiatement avec votre médecin. Plus l'intervalle sans contraceptif est long, plus le risque d'une grossesse est élevé.

**NuvaRing® est-il bien toléré?**
Dans le cadre d'un sondage, plus de 2 100 femmes ont été interrogées sur leur expérience avec NuvaRing® utilisé pendant plusieurs mois.

La majorité des femmes a trouvé NuvaRing® facile à insérer (96 %) et à retirer (98 %). La plupart des femmes ne ressentaient pas la présence de NuvaRing® une fois qu'il était en place, et 83 % des femmes ne percevaient jamais ou rarement la présence de NuvaRing® pendant les relations sexuelles. De même, 68 % des femmes ont rapporté que leur partenaire ne ressentait jamais ou ressentait rarement la présence de l'anneau pendant les relations sexuelles. Par ailleurs, pour 91 % des femmes, le fait qu'elles utilisent un anneau ne dérangeait pas leur partenaire.

Parmi les 1 499 femmes qui ont terminé l'étude d'un an (13 cycles) sur NuvaRing®, 96 % ont déclaré être satisfaites du produit et 97 % ont affirmé qu'elles recommanderaient cette méthode aux autres femmes. Au total, 85 % des femmes interrogées ont déclaré être satisfaites de NuvaRing® et 90 % ont affirmé qu'elles recommanderaient cette méthode aux autres femmes.

**Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux**
On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé liés à l'utilisation des contraceptifs hormonaux.
- Réduction de l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires;
- Réduction de la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens;
- Moins de sang perdu au cours des menstruations et cycles plus réguliers, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive;
- Il peut y avoir réduction de l'intensité des menstruations douloureuses et du syndrome prémenstruel (SPM);
- Réduction également de l'acné, de la croissance excessive des poils et d'autres affections liées aux hormones masculines;
- Diminution de la fréquence des grossesses ectopiques;
- Diminution de la fréquence des infections pelviennes aiguës.

Il est possible que NuvaRing® procure les mêmes avantages, mais cela n'a pas été confirmé.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les contraceptifs hormonaux combinés (y compris NuvaRing®) ne conviennent pas à toutes les femmes.

Chez un petit nombre de femmes, de graves effets secondaires peuvent se produire. Les effets secondaires les plus graves des contraceptifs hormonaux combinés comprennent :

- des troubles de la circulation sanguine (y compris les caillots dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)
- le cancer du sein
- une maladie de la vésicule biliaire ou des tumeurs au foie

Communiquez avec votre médecin aussitôt que vous remarquez un changement quelconque de votre état de santé, particulièrement s'il concerne l'un des points mentionnés dans ce feuillet (voir aussi la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). N'omettez pas les points concernant votre famille proche.

Soyez à l'affût des signes et symptômes des effets secondaires graves suivants et consultez immédiatement votre médecin s'ils se manifestent :

- douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes, essoufflements soudains. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.
- douleur et/ou enflure dans un mollet. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
- douleur thoracique en étau ou serrement. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
- mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements et perte de conscience, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou insensibilité touchant un bras ou une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.
- perte soudaine de la vision, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil.
- douleur intense ou masse dans l'abdomen. Ces symptômes pourraient indiquer une tumeur du foie.
- dépression grave.
- jaunissement de la peau (jaunisse ou ictère).
- enflure inhabituelle des membres.
- masses dans les seins.

Au cours des premiers mois d'utilisation de tout contraceptif hormonal, vous pouvez avoir des saignements vaginaux irréguliers (tachetures ou saignements intermenstruels) entre vos règles. Vous pourriez avoir besoin d'une protection hygiénique, mais continuez à utiliser NuvaRing® normalement. Les saignements vaginaux irréguliers cessent généralement une fois que votre organisme s'est adapté (ordinairement après environ 3 cycles). S'ils continuent, deviennent importants ou recommencent, prévenez votre médecin.

Les utilisatrices de NuvaRing® ont signalé les effets secondaires suivants :
- maux de tête;
- inconfort vaginal (p. ex., sécrétion vaginale, infection du vagin);
- prise de poids;
- nausées;
- douleurs au sein;
- sautes d'humeur (p. ex., humeurs dépressives et labilité émotionnelle);
- menstruations douloureuses;
- acné;
- baisse de libido;

- douleurs abdominales;
- migraine;
- expulsion de l'anneau, problèmes pendant les rapports sexuels et sensation de la présence de l'anneau.

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez une aggravation d'un effet indésirable ou si vous remarquez tout effet indésirable non présenté ci-dessus.

Dans de rares cas, les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation de NuvaRing® : démangeaisons dans la région génitale, éruption cutanée, réaction allergique, inflammation du col de l'utérus, infection urinaire, infection de la vessie, étourdissements, anxiété, diarrhée et vomissements, formation de tumeur du sein, écoulement aux mamelons, douleurs au dos, distension abdominale, fatigue et, chez le partenaire, inconfort au niveau du pénis (p. ex., irritation, éruption, démangeaisons).

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

| **Symptômes/effets** | **Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien** | | **Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien** |
|---|---|---|---|
| | **Cas sévères seulement** | **Tous les cas** | |
| **Peu fréquents** | | | |
| Douleur aiguë de la poitrine, expectorations sanguines (toux de sang) ou manque soudain de souffle : caillot sanguin dans le poumon | | | √ |
| Douleurs au mollet : caillot sanguin dans les jambes | | | √ |
| Douleur écrasante ou lourdeur dans la poitrine : crise cardiaque | | | √ |
| Céphalée soudaine intense ou aggravation d'une céphalée, vomissement, étourdissement ou évanouissement, trouble de la vue ou de la parole, faiblesse ou insensibilité du bras ou de la jambe : AVC | | | √ |
| Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue, ou vision double : caillot sanguin dans l'œil | | | √ |
| Douleur intense ou masse dans l'abdomen : tumeur au foie | | | √ |
| Dépression grave | | | √ |
| Jaunissement de la peau : jaunisse | | | √ |
| Enflure inhabituelle des membres | | | √ |
| Masses dans le sein : cancer du sein | | | √ |
| Urgence urinaire, miction fréquente, qui brûle ou qui est douloureuse, et incapacité à localiser l'anneau dans le vagin : insertion de NuvaRing® dans la vessie | | √ | √ |

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de NuvaRing®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver NuvaRing® à une température entre 2 °C et 30 °C et protéger de la lumière directe.

Ne pas utiliser NuvaRing® s'il vous a été délivré il y a plus de quatre mois. La date de péremption est indiquée sur la boîte et sur le sachet.

Ne pas utiliser NuvaRing® après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le sachet.

Ne pas utiliser NuvaRing® si vous remarquez un changement de couleur ou un signe visible de détérioration.

Conserver hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Si vous découvrez qu'un enfant a été exposé aux hormones contenues dans NuvaRing®, demandez conseil à votre médecin.

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- En remplissant le formulaire de déclaration et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
  - par courrier : Programme Canada Vigilance<br>Santé Canada<br>Indice de l'adresse 0701E<br>Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

***REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, **Merck Canada Inc.**, au : 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : Le 12 mai 2014

® Marque déposée de Merck Sharp & Dohme B.V., utilisée sous licence.

*© 2011, 2014, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.** Tous droits réservés.*